

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DOCETAXEL
Forma farmacéutica:	Solución concentrada para infusión IV
Fortaleza:	20 mg/mL
Presentación:	Estuche por 1 vial de vidrio incoloro con 1 mL. Estuche por 1 vial de vidrio incoloro con 4 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, Solan, India.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, Solan, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-22-059-L01
Fecha de Inscripción:	18 de agosto de 2022.
Composición:	
Cada mL contiene:	
Docetaxel anhidro	20,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Cáncer de mama

Docetaxel Concentrado para inyección (DAXOTEL) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico luego del fracaso de la quimioterapia previa.

DACETAXEL en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama con ganglio operable.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

DOCETAXEL como un agente único está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico luego del fracaso de la quimioterapia previa con platino.

DOCETAXEL en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico que no han recibido previamente quimioterapia para esta condición.

Cáncer de próstata

DOCETAXEL en combinación con prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata andrógeno independiente (hormono refractario) metastásico.

Adenocarcinoma gástrico

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

Cáncer de cuello y cabeza

DOCETAXEL en combinación con cisplatino y fluorouracilo está indicado para el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de célula localmente avanzado de la cabeza y cuello (SCCHN).

Contraindicaciones:

DOCETAXEL está contraindicado en pacientes que tienen un historial de reacciones de hipersensibilidad severa a DAXOTEL o a otras drogas formuladas con polisorbato 80. Han ocurrido reacciones severas, incluyendo anafilaxis.

DOCETAXEL no debe ser utilizado en pacientes con recuento de neutrófilos <1500 células/mm³.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Muertes tóxicas

Cáncer de mama

Docetaxel administrado a 100 mg/m^2 fue asociado con muertes consideradas posible o probablemente relacionadas con el tratamiento en 2.0% (19/965) de pacientes con cáncer de mama metastásico, tanto previamente tratados como no tratados, con función hepática base normal y en 11.5% (7/61) de pacientes con varios tipos de tumores que tenían función hepática base normal (SGOT y/o SGPT > 1.5 veces ULN junto con AP > 2.5 veces ULN). Entre pacientes administrados a 60 mg/m^2 , la mortalidad relacionada con el tratamiento ocurrió en

0.6% (3/481) de pacientes con función hepática normal, y en 3 de 7 pacientes con función hepática anormal. Aproximadamente la mitad de estas muertes ocurrieron durante el primer ciclo. Sepsis representó la mayoría de las muertes.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Docetaxel administrado a una dosis de 100 mg/m^2 en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico que tenían un historial de quimioterapia con platino previa fue asociado con un aumento de la mortalidad relacionada al tratamiento (14% y 5% en dos estudios aleatorios controlados). Hubo 2.8% de muertes relacionadas con el tratamiento entre los 176 pacientes tratados a la dosis de 75 mg/m^2 en las pruebas aleatorias. Entre los pacientes que experimentaron mortalidad relacionada con el tratamiento a un nivel de dosis de 75 mg/m^2 , 3 de 5 pacientes tenían una ECOG PS de 2 a la entrada del estudio.

Reacciones de hipersensibilidad

Los pacientes deben ser observados de cerca por reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primer y segunda infusión. Reacciones de hipersensibilidad

severa caracterizadas por erupción/eritema generalizado, hipotensión y/o broncoespasmo, o muy raramente anafilaxis fatal, han sido reportadas en pacientes pre-medicados con 3 días de corticoides. Las reacciones de hipersensibilidad requieren inmediata discontinuación de la infusión de docetaxel. Los pacientes con un historial de reacciones de hipersensibilidad severa no deben ser reconducidos con docetaxel. Reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir dentro de unos pocos minutos luego del inicio de una infusión de docetaxel. Si ocurren reacciones menores tales como enrojecimiento o reacciones localizadas de la piel, no se requiere interrupción de la terapia. Todos los pacientes deben ser pre-medicados con corticoide oral previo al inicio de la infusión de docetaxel.

Efectos hematológicos

Realizar recuento de glóbulos rojos periféricos frecuente en todos los pacientes recibiendo docetaxel. Los pacientes no deben ser re-tratados con ciclos subsecuentes de docetaxel hasta el recupero de neutrófilos a un nivel > 1500 células/mm³ y recupero de plaquetas a un nivel > 100000 células/mm³. Una reducción del 25% en la dosis de docetaxel es recomendada durante ciclos subsecuentes luego de neutropenia severa (< 500 células/mm³) con una duración de 7 días o más, neutropenia febril, o una infección grado 4 en un ciclo de docetaxel.

Neutropenia (< 2000 neutrófilos/mm³) ocurre en virtualmente todos los pacientes administrados con 60-100 mg/m² de docetaxel y neutropenia grado 4 (< 500 células/mm³) ocurre en 85% de los pacientes administrados con 100 mg/m² y 75% de los pacientes administrados con 60 mg/m². El monitoreo de recuento sanguíneo es, por lo tanto, esencial para que la dosis pueda ser ajustada. Docetaxel no debe ser administrado a pacientes con neutrófilos < 1500 células/mm³.

Neutropenia febril ocurrió en cerca de 12% de pacientes administrados con 100 mg/m² pero fue muy poco común en pacientes administrados con 60 mg/m². Respuestas hematológicas, reacciones febriles e infecciones, y tasas de muerte séptica para diferentes regímenes están relacionadas con la dosis.

Tres pacientes con cáncer de mama con insuficiencia hepática severa (bilirrubina > 1.7 veces ULN) desarrollaron sangrado gastrointestinal fatal asociado con trombocitopenia severa inducida por la droga. En pacientes con cáncer gástrico tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y fluorouracilo (TCF), ocurrió neutropenia febril y/o infección neutropénica en

12% de los pacientes recibiendo G-CSF comparado con 28% los cuales no recibieron tratamiento. Los pacientes recibiendo TCF deben ser monitoreados de cerca durante el primer ciclo y subsecuentes por neutropenia febril e infección neutropénica.

Insuficiencia hepática

Pacientes con anomalías combinadas de transaminasas y fosfatasa alcalina no deben ser tratados con docetaxel.

Retención de fluido

Ha sido reportada retención de fluido severa seguida de la terapia de docetaxel. Los pacientes deben ser pre-medicados con corticoides orales previo a cada administración de docetaxel para reducir la incidencia y severidad de la retención de fluido. Pacientes con efusiones preexistentes deben ser monitoreados de cerca desde la primera dosis por posible exacerbación de las efusiones. Cuando ocurre retención de fluido, usualmente se inicia edema periférico en las extremidades inferiores y puede tornarse generalizado con una mediana de la ganancia de peso de 2 kg.

Entre 92 pacientes con cáncer pre-medicados con 3-días de corticoides, ocurrió retención de fluido moderada en 27.2% y retención de fluido severa en 6.5%. La dosis acumulativa mediana hasta el inicio de retención de fluido moderada o severa fue 819 mg/m². Nueve de 92 pacientes (9.8%) discontinuaron el tratamiento debido a retención de fluido: 4 pacientes discontinuaron con retención de fluido severa; los restantes 5 tuvieron retención de fluido leve o moderada. La dosis acumulativa mediana para la discontinuación del tratamiento debido a retención de fluido fue 1021 mg/m². La retención de fluido fue completamente, pero a veces lentamente, reversible con una mediana de 16 semanas desde la última infusión de docetaxel a la resolución (rango: 0 a 42+ semanas). Pacientes desarrollando edema periférico pueden ser tratados con medidas estándar, por ejemplo, restricción de sal, diurético(s) orales.

Leucemia mieloide aguda

Leucemia mieloide aguda relacionada con el tratamiento (AML) ha ocurrido en pacientes administrados con antraciclinas y/o ciclofosfamida, incluyendo el uso en terapia adyuvante para cáncer de mama. En la prueba de cáncer de mama adyuvante (TAX316), AML ocurrió en

3 de 744 pacientes que recibieron docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida y en 1 de 736 pacientes que recibieron fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida. En pacientes tratados con TAC, el riesgo de mielodisplasia retrasada o leucemia mieloide requiere seguimiento hematológico.

Reacciones cutáneas

Eritema localizado de las extremidades con edema seguido por descamación ha sido observado. En casos de toxicidad severa de la piel, se recomienda un ajuste en la dosificación. La tasa de discontinuación debido a toxicidad de la piel fue 1.6% (15/965) para pacientes con cáncer de mama metastásico. Entre 92 pacientes con cáncer de mama pre-medicados con 3 días de corticoides, no hubo casos de toxicidad severa de la piel reportados y ningún paciente discontinuó Docetaxel debido a toxicidad de la piel.

Reacciones neurológicas

Síntomas neurosensoriales severos (parestesia, disestesia, dolor) fueron observados en 5.5% (53/965) de pacientes con cáncer de mama metastásico, y resultaron en la discontinuación del tratamiento en 6.1%. Cuando estos síntomas ocurren, la dosificación debe ser ajustada. Si los síntomas persisten, el tratamiento debe ser discontinuado. Los pacientes que experimentaron neurotoxicidad en pruebas clínicas y para quienes la información de seguimiento sobre la resolución completa del evento estaba disponible tenían una revisión espontánea de los síntomas con una mediana de 9 semanas desde el inicio (rango: 0 a 106 semanas). Neuropatía motora periférica severa manifestada principalmente como debilidad de la extremidad distal ocurrió en 4.4% (42/965).

Astenia

Astenia severa ha sido reportada en 14.9% (144/965) en pacientes con cáncer de mama metastásico pero ha conducido a la discontinuación del tratamiento en sólo 1.8%. Síntomas de fatiga y debilidad pueden durar unos pocos días hasta varias semanas y pueden estar asociados con el deterioro del estado de rendimiento en pacientes con enfermedad progresiva.

Trastornos oculares

Edema macular cistoide (CME) ha sido reportado en pacientes tratados con docetaxel. Los pacientes con visión dañada deben someterse a una pronta y comprensiva examinación oftalmológica. Si CME es diagnosticado, el tratamiento de docetaxel debe ser discontinuado e iniciarse un tratamiento apropiado. El tratamiento alternativo para cáncer sin taxano debe ser considerado.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

Estudios de carcinogenicidad con docetaxel no han sido realizados. Docetaxel fue clastogénico en la prueba de aberración de cromosomas *in vitro* en células CHO-K1 y en prueba de micronúcleos *in vivo* en administración de dosis de 0.39 a 1.56 mg/kg en ratones (cerca de 1/60 a 1/15 de la dosis humana recomendada sobre una base de mg/m²). Docetaxel no fue mutagénico en la prueba Ames o en los ensayos de mutación del gen CHO/HGPRT.

Daño de fertilidad

Docetaxel no redujo la fertilidad en ratas cuando se administró en dosis intravenosas múltiples de hasta 0.3 mg/kg (cerca de 1/50 de la dosis humana recomendada sobre una base de mg/m²), pero se reportaron pesos testiculares disminuidos. Esto se correlaciona con los hallazgos de un estudio de toxicidad de 10 ciclos (dosificando una vez cada 21 días por 6 meses) en ratas y perros en los que se observó atrofia testicular o degeneración a dosis intravenosas de 5 mg/kg en ratas y 0.375 mg/kg en perros (cerca de 1/3 y 1/15 de la dosis humana recomendada sobre una base de mg/m², respectivamente). Una frecuencia aumentada de la dosificación en ratas produjo efectos similares a niveles de dosis menor.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas más severas de docetaxel son:

Muertes tóxicas

Hepatotoxicidad

Neutropenia

Hipersensibilidad

Retención de fluidos

Leucemia Mieloide aguda

Reacciones cutáneas

Reacciones neurológicas

Trastornos oculares

Astenia

Intoxicación alcohólica

Las reacciones adversas más comunes a través de todas las indicaciones de docetaxel son infecciones, neutropenia, anemia, neutropenia febril, hipersensibilidad, trombocitopenia, neuropatía, disgeusia, disnea, constipación, anorexia, trastornos de las uñas, retención de fluidos, astenia, dolor, náuseas, diarrea, vómitos, mucositis, alopecia, reacciones cutáneas, y mialgia. La incidencia varía dependiendo de la indicación.

Las reacciones adversas son descritas de acuerdo a la indicación. Debido a que las pruebas clínicas son conducidas bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas de una droga no pueden ser directamente comparadas con las tasas en las pruebas clínicas de otras drogas y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los pacientes que responden pueden no experimentar una mejora en el estado del rendimiento en la terapia y pueden experimentar empeoramiento. La relación entre los cambios en el estado del rendimiento, respuesta a la terapia y efectos secundarios relacionados con el tratamiento no ha sido establecida.

Experiencia de prueba clínica

Cáncer de mama

Monoterapia con Docetaxel para Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico luego del fracaso de quimioterapia previa

Docetaxel 100 mg/m²: Las reacciones adversas a la droga ocurriendo en al menos 5% de los pacientes son comparadas para tres poblaciones que recibieron docetaxel administrado a 100 mg/m² como una infusión de 1 hora cada 3 semanas: 2045 pacientes con varios tipos de tumores y pruebas de la función hepática base normal; el subconjunto de 965 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, ambos previamente tratados y no tratados con quimioterapia, que tenían pruebas de función hepática base normal; y 61 pacientes adicionales con varios tipos de tumores que tenían pruebas de función hepática anormal en la línea de base. Estas reacciones fueron descritas utilizando términos COSTART y fueron considerados posible o probablemente relacionados con docetaxel. Al menos 95% de estos pacientes no recibió apoyo hematopoyético. El perfil de seguridad es generalmente similar en pacientes recibiendo Docetaxel para el tratamiento de cáncer de mama y en pacientes con otros tipos de tumores (ver Tabla 11).

Tabla 11 – Resumen de eventos adversos en pacientes recibiendo Docetaxel a 100 mg/m²

Evento adverso	Todos los tipos de tumores LFTs normal* n=2045	Todos los tipos de tumores LFTs elevado** n=61	Cáncer de mama LFTs normal * n=965 %
Hematológico			
Neutropenia			
<2000 células/mm ³	96	96	99
< 500 células /mm ³	75	88	86
Leucopenia			
<4000 células/mm ³	96	98	99
	32	47	44
Muerte séptica	2	5	1
Infecciones			
Cualquiera	22	33	22
Fiebre en ausencia de infección			
Cualquiera			
Reacciones de hipersensibilidad			
Independientemente de la pre-edicación	21	20	18

Retención de fluido			
Independientemente de la pre- medicación			
Cualquiera			
Severa	47	39	60
neurosensorial			
Cualquiera	49	34	58
gastrointestinal			
Cualquiera	48	54	47
Cambios en las uñas			
Cualquiera	31	23	41
gastrointestinal			
Náuseas	39	38	42
Diarrea	39	33	43
stomatitis			
Cualquier	42	49	52
Alopecia	76	62	74
neutropenia			
Cualquier	62	53	66
mialgia			
Cualquiera	19	16	21
Artralgia	9	7	8
Reacciones en el sitio de infusión			

*LFTs base normal: Transaminasas ≤ 1.5 veces ULN o fosfatasa alcalina ≤ 2.5 veces ULN o elevaciones aisladas de transaminasas o fosfatasa alcalina hasta 5 veces ULN.

** LFTs base elevada: SGOT y/o SGPT > 1.5 veces ULN concurrente con fosfatasa alcalina > 2.5 veces

ULN.

*** Neutropenia Febril: ANC grado 4 con fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ con antibióticos IV y/u hospitalización.

Reacciones hematológicas

La supresión reversible de la médula fue la mayor toxicidad de docetaxel limitante de la dosis. La mediana de tiempo para el nadir fue 7 días, mientras que la mediana de la duración de neutropenia severa (<500 células/ mm^3) fue 7 días. Entre 2045 pacientes con tumores sólidos y LFTs base normal, neutropenia severa ocurrió en 75.4% y duró por más de 7 días en 2.9% de los ciclos.

Neutropenia febril (<500 células/ mm^3 con fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ con antibióticos IV y/u hospitalización) ocurrió en 11% de los pacientes con tumores sólidos, en 12.3 % de los pacientes con cáncer metastásico, y en 9.8% de 92 pacientes con cáncer de mama pre- medicados con corticoides por 3 días.

Episodios infecciosos severos ocurrieron en 6.1% de los pacientes con tumores sólidos, 6.4% de los pacientes con cáncer de mama metastásico, y en 5.4% de 92 pacientes con

cáncer de mama pre-medicados con corticoides por 3 días. Trombocitopenia (<100000 células/mm³) asociada con hemorragia gastrointestinal fatal ha sido reportada.

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones severas de hipersensibilidad son discutidas en las advertencias de la caja, secciones advertencias y precauciones. Eventos menores, incluyendo enrojecimiento, erupción con o sin prurito, opresión en el pecho, dolor de espalda, disnea, fiebre por drogas, o resfriado, han sido reportados y resueltos luego de la discontinuación de la infusión y terapia apropiada.

Retención de fluido

Puede ocurrir retención de fluidos con el uso de docetaxel.

Reacciones cutáneas

La toxicidad cutánea severa es tratada en otra parte en la etiqueta. Reacciones cutáneas reversibles caracterizadas por una erupción incluyendo erupciones localizadas, principalmente en los pies y/o manos, pero también en los brazos, cara, o tórax, usualmente asociadas con prurito, han sido observadas. Las erupciones generalmente ocurren dentro de 1 semana luego de la infusión de docetaxel, recuperándose antes de la siguiente infusión, y no fueron incapacitantes.

Trastornos severos de las uñas fueron caracterizados por hipo o hiperpigmentación, y ocasionalmente por onicólisis (en 0.8% de los pacientes con tumores sólidos) y dolor.

Reacciones neurológicas

Las reacciones neurológicas se discuten en otra parte de la etiqueta.

Reacciones gastrointestinales

Las reacciones gastrointestinales (náusea y/o vómitos y/o diarrea) fueron generales leves a moderadas. Las reacciones severas ocurrieron en 3-5% de los pacientes con tumores sólidos y en una cantidad similar entre pacientes con cáncer de mama metastásico. La incidencia con reacciones severas fue 1% o menos para los 92 pacientes con cáncer de mama pre-medicados con corticoides por 3 días.

Se observó estomatitis severa en el 5,5% de los pacientes con tumores sólidos, en el 7,4% de los pacientes con cáncer de mama metastásico y en el 1,1% de los pacientes con cáncer de mama pre-medicados con corticoides de 3 días.

Reacciones cardiovasculares

Hipotensión ocurrió en 2.8% de los pacientes con tumores sólidos; 1.2% requirieron tratamiento. Eventos clínicos significativos tales como fallo cardíaco, taquicardia sinusal, aleteo auricular, disritmia, angina inestable, edema pulmonar, e hipertensión ocurrieron raramente.

8.1% (7/86) de pacientes con cáncer de mama metastásico recibiendo docetaxel 100 mg/m² en una prueba aleatoria que tenían fracciones de eyección ventricular izquierda seriadas evaluadas desarrollaron deterioro de LVEF en $\geq 10\%$ asociado con una caída por debajo del límite inferior institucional de lo normal.

Reacciones del sitio de infusión

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

Reacciones hepáticas

En pacientes con LFTs normales al inicio, los valores de bilirrubina mayores al ULN ocurrieron en 8.9% de los pacientes. Aumentos en SGOT o SGPT > 1.5 veces el ULN, o fosfatasa alcalina > 2.5 veces ULN, fueron observados en 18.9% y 7.3% de los pacientes, respectivamente. Mientras que en docetaxel, aumentos en SGOT y/o SGPT > 1.5 veces ULN concomitante con fosfatasa alcalina > 2.5 veces ULN ocurrieron en 4.3% de los pacientes con LFTs normales al inicio. Si estos cambios estaban relacionados con la droga o enfermedad subyacente no ha sido establecido.

Hematológica y otras toxicidades: Relación con la dosis y anomalías basales de la química del hígado

La toxicidad hematológica y de otro tipo es incrementada a mayores dosis y en pacientes con pruebas de función hepática elevada al inicio (LFTs). En las siguientes tablas, se comparan las reacciones adversas a la droga para tres poblaciones: 730 pacientes con LFTs normales administrados con docetaxel a 100 mg/m² en los estudios aleatorios y de brazo simple de cáncer de mama metastásico luego del fallo de quimioterapia previa; 18 pacientes en estos estudios que tenían LFTs base anormales (definido como SGOT y/o SGPT > 1.5 veces ULN concurrente con fosfatasa alcalina > 2.5 veces ULN); y 174 pacientes en estudios Japoneses administrados con docetaxel a 60 mg/m² que tenían LFTs normales (ver Tablas 12 y 13).

Tabla 12 – Eventos adversos hematológicos en pacientes con cáncer de mama previamente tratados con quimioterapia tratados con Docetaxel a 100 mg/m² con pruebas de función hepática normales o elevadas o 60 mg/m² con pruebas de función hepática normal.

Evento adverso	Docetaxel	
----------------	-----------	--

100 mg/m²

Docetaxel

60 mg/m²

	LFTs normal* n=730	LFTs elevado** n=18	LFTs normal*** n=174
Neutropenia			
Cualquiera <2000 células/mm ³	398	100	95
Trombocitopenia			
Cualquier <100000	11	44	14
Anemia <11 g/dl	95	94	65
fección**			
Cualquiera	23	39	1
Neutropenia febril****			
Por paciente	12	33	0
Muerte séptica	2	6	1
Muerte no séptica	1	11	0

* LFTs base normal: Transaminasas ≤ 1.5 ULN o fosfatasa alcalina ≤ 2.5 veces ULN o elevaciones aisladas

de transaminasas o fosfatasa alcalina hasta 5 veces ULN.

** LFTs base elevada: SGOT y/o SGPT > 1.5 veces ULN concurrente con fosfatasa alcalina > 2.5 veces

ULN.

*** La incidencia de la infección requiriendo hospitalización y/o antibióticos intravenosos fue 8.5% (n=62) entre los 730 pacientes con LFTs normales al inicio; 7 pacientes tenían neutropenia concurrente grado 3, y 46 pacientes tenían neutropenia grado 4.

**** Neutropenia febril: Para 100 mg/m², ANC grado 4 y fiebre > 38°C con antibióticos IV y/u hospitalización; para 60 mg/m², ANC grado 3/4 y fiebre > 38.1°C.

Tabla 13 – Eventos adversos no hematológicos en pacientes con cáncer de mama previamente tratados con quimioterapia tratados con Docetaxel 100 mg/m² con pruebas de función hepática normales o elevadas o 60 mg/m² con pruebas hepáticas normales.

Evento adverso	Docetaxel		Docetaxel
	LFTs normal* n=730	LFTs elevado** n=18	LFTs normal* n=174
Reacciones agudas de hipersensibilidad independientemente de la pre- medicación			
Retención de fluidos*** Independientemente de la pre- medicación			
Neurosensorial			
Cualquiera	57	50	20
Mialgia	23	33	3
Cutáneo			
Cualquiera	45	61	31
Constipación			
Cualquiera	65	44	66
Diarrea			
Cualquiera	42	28	
Estomatitis			
Cualquiera	53	67	19

*LFTs base normal: Transaminasas ≤ 1.5 veces ULN o fosfatasa alcalina ≤ 2.5 veces ULN o elevaciones aisladas de transaminasas o fosfatasa alcalina hasta 5 veces ULN.

**Función hepática base elevada: SGOT y/o SGPT > 1.5 veces ULN concurrente con fosfatasa alcalina > 2.5 veces ULN.

***La retención de fluidos incluye (por COSTART): edema (periférico, localizado, generalizado, linfedema, edema pulmonar y edema no especificado) y efusión (pleural, pericárdica, y ascitis); sin pre-medicación administrada con dosis de 60 mg/m².

ND = nodisponible

En la prueba de monoterapia de tres brazos, TAX313, que compara docetaxel 60, 75 y 100 mg/m² en cáncer de mama avanzado, el perfil de seguridad general fue consistente con el perfil de seguridad observado en pruebas previas de docetaxel. Eventos adversos grado 3/4 o severos ocurrieron en 49.0% de los pacientes tratados con docetaxel 60 mg/m² comparado con 55.3% y 65.9% tratados con 75 y 100 mg/m² respectivamente. La discontinuación debida a eventos adversos fue reportada en 5.3% de los pacientes tratados con 60 mg/m² vs. 6.9% y 16.5% para pacientes tratados con 75 y 100 mg/m² respectivamente. Muertes dentro de los 30 días del último tratamiento ocurrieron en 4.0% de los pacientes tratados con 60 mg/m² comparado con 5.3% y 1.6% para pacientes tratados con 75 y 100 mg/m² respectivamente.

Los siguientes eventos adversos fueron asociados con dosis aumentadas de docetaxel: retención de fluidos (26%, 38%, y 46% a 60, 75 y 100 mg/m² respectivamente), trombocitopenia (7%, 11% y 12% respectivamente), neutropenia (92%, 94% y 97% respectivamente), neutropenia febril (5%, 7% y 14% respectivamente), infección grado 3/4 relacionada con el tratamiento (2%, 3% y 7% respectivamente) y anemia (87%, 94% y 97% respectivamente).

Terapia de combinación con Docetaxel en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama

La siguiente tabla presenta eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) observados en 744 pacientes, que fueron tratados con docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (ver Tabla 14).

Tabla 14 – Eventos adversos clínicamente importantes emergentes del tratamiento independientemente de la relación causal en pacientes recibiendo Docetaxel en combinación con Doxorubicina y Ciclofosfamida (TAX 316).

Evento adverso	Docetaxel 75 mg/m ² + Doxorubicina 50 mg/m ² + Ciclofosfamida 500 mg/m ² (TAC)		Docetaxel 500 mg/m ² + Doxorubicina 50 mg/m ² + Ciclofosfamida 500 mg/m ² (FAC)	
	Cualquiera	G 3/4	Cualquier	G 3/4
Anemia	92	4	72	2
Neutropenia	71	66	82	49
Fiebre en ausencia de Infección	47	13	17	0
Infección	39	4	36	2
Trombocitopenia	39	2	28	1
Neutropenia febril	25	N/D	3	N/D
Infección neutroénica	12	N/D	6	N/D
Reacciones de	13	1	4	0
Linfedema	4	0	1	0
Retención de fluido* Edema	35	1	15	0
Neuropatía sensorial	27	0	7	0
	26	0	10	0

Neuro-cortical	5	1	6	1
Neuropatía motora	4	0	2	0
Neuro-cerebelar	2	0	2	0
Síncope	2	1	1	0
Alopexia	98	N/D	97	N/D
Toxicidad de la piel	27	1	18	0
Trastornos de las uñas	19	0	14	0
Náuseas	81	5	88	10
Estomatitis	69	7	53	2
Vómitos	45	4	59	7
Diarrea	35	4	28	2
Constipación	34	1	32	1
Perversión del gusto	28	1	15	0
Anorexia	22	2	18	1
Dolor abdominal	11	1	5	0
Amenorrea	62	N/D	52	N/D
Tos	14	0	10	0
Disritmias cardíacas	8	0	6	0
Vasodilatación	27	1	21	1
Hipotensión	3	0	1	0
Elebitis	1	0	1	0
Astenia	81	11	71	6
Mialgia	27	1	10	0
Artralgia	20	1	9	0
Trastorno lacrimógeno	11	0	7	0
Coniuntivitis	5	0	7	0

* Término COSTART y sistema de calificación para eventos relacionados con el tratamiento.

De los 744 pacientes tratados con TAC, 36.3% experimentaron TEAEs severas comparado con 26.6% de los 736 pacientes tratados con FAC. Las reducciones de dosis debido a toxicidad hematológica ocurrieron en 1% de los ciclos en el brazo TAC versus 0.1% de los ciclos en el brazo FAC. Seis por ciento de los pacientes tratados con TAC discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos, comparado con 1.1% tratados con FAC; siendo fiebre en ausencia de infección y alergia las razones más comunes para el retiro entre pacientes tratados con TAC. Dos pacientes murieron en cada brazo dentro de los 30 días de su último tratamiento de estudio; 1 muerte por brazo fue atribuida a las drogas del estudio.

Fiebre e infección

Fiebre en ausencia de infección fue vista en 46.5% de pacientes tratados con TAC y en 17.1% de pacientes tratados con FAC. Fiebre grado $\frac{3}{4}$ en ausencia de infección fue vista en 1.3% y 0% de pacientes tratados con TAC y FAC respectivamente. Infección fue vista en 3.9% y 2.2% de pacientes tratados con TAC y pacientes tratados con FAC respectivamente. No hubo muertes sépticas en ninguno de los brazos de tratamiento.

Reacciones gastrointestinales

Además de eventos gastrointestinales reflejados en la tabla anterior, 7 pacientes en el brazo TAC fueron reportados de sufrir colitis/enteritis/perforación del intestino grueso vs. un paciente en el brazo FAC. Cinco de los 7 pacientes tratados con TAC requirieron discontinuación del tratamiento; no ocurrieron muertes debido a estos eventos.

Reacciones cardiovasculares

Más eventos cardiovasculares fueron reportados en el brazo TAC vs. el brazo FAC; disritmias, de todos los grados (7.9% vs 6.0%), hipotensión, de todos los grados (2.6% vs. 1.1%) y CHF (1.6% vs. 0.5%). Un paciente en cada brazo murió debido a fallo cardíaco.

Leucemia mieloide aguda

Leucemia mieloide aguda relacionada con el tratamiento (AML) es conocida de ocurrir en pacientes tratados con antraciclinas y/o ciclofosfamidias, incluyendo el uso en terapia

adyuvante para cáncer de mama. AML ocurre a mayor frecuencia cuando estos agentes son administrados en combinación con terapia de radiación. AML ocurrió en la prueba adyuvante de cáncer de mama (TAX316). El riesgo acumulativo de desarrollar AML relacionada con el tratamiento a 5 años en TAX316 fue 0.4% para pacientes tratados con TAC y 0.1% para pacientes tratados con FAC. Este riesgo de AML es comparable con el riesgo observado para otros regímenes de quimioterapia adyuvante de mama conteniendo antraciclinas/ciclofosfamidias.

Cáncer de pulmón

Monoterapia con Docetaxel para NSCLC irresecable, localmente avanzado o metastásico, previamente tratado con quimioterapia con platino

Docetaxel 75 mg/m²: Reacciones adversas a la droga emergentes del tratamiento se muestran en la Tabla 15. Incluidos en esta tabla hay datos de seguridad para un total de 176 pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas y un historial de tratamiento previo con quimioterapia con platino que fueron tratados en dos pruebas aleatorias controladas. Estas reacciones fueron descritas utilizando Criterios de Toxicidad Común NCI independientemente de la relación con el tratamiento del estudio, excepto por las toxicidades hematológicas o de otro modo.

Tabla 15 – Eventos adversos emergentes del tratamiento independientemente de la relación con el tratamiento en pacientes recibiendo Docetaxel como monoterapia para cáncer de pulmón de células no pequeñas previamente tratado con quimioterapia con platino*

Evento adverso	Docetaxel 75 mg/m ²	Mejor cuidado de apoyo n=49	Vinorelbina/ Isofosfamida n=119
Neutropenia a Cualquiera	84	14	83
Leucopenia a	84	6	89
Trombocitopenia Cualquiera	8	0	8
Anemia Cualquier	91	55	91
Neutroenia febril**	6	ND [†]	1
Infección Cualquier	34	29	30
Mortalidad relacionada con el tratamiento			
Reacciones de hipersensibilidad	6	0	1
Retención de fluido Cualquiera	34		23
Neurosensorial Cualquiera	23	14	29
Neuromotor r Cualquiera	16	8	10

Piel			
Cualquiera	20	6	17
Gastrointestinal			
Náuseas			
Grado 3/4	5	4	8
Vómitos			
Cualquier	22	27	22
Grado 3/4	3	2	6
Aloppecia	56	35	50
Astenia			
Cualquier	53	57	54
Estomatitis			
Cualquier	26	6	8
Pulmonar			
Cualquier	41	49	45
Trastorno de uñas			
Cualquiera	11	0	2
Mialgia			
Cualquier	6	0	2
Artralgia			
Cualquier	3	2	2
Perversión del gusto			
Cualquiera	6	0	0

* LFTs base normal: Transaminasas ≤ 1.5 veces ULN o fosfatasas alcalinas ≤ 2.5 veces ULN o elevaciones aisladas de transaminasas o fosfatasa alcalina hasta 5 veces ULN.

** Neutropenia febril: ANC grado 4 con fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ con antibióticos IV y/u hospitalización.

*** Término COSTART y sistema de calificación. † No aplicable, †† No hecho.

Terapia de combinación con Docetaxel en NSCLC avanzado irsecable o metastásico sin tratamiento previo de quimioterapia

La Tabla 16 presenta datos de seguridad de dos brazos de una prueba abierta, aleatoria controlada (TAX326) que incluyó pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas irsecable grado IIIB o IV y sin historial de quimioterapia previa. Las reacciones adversas fueron descriptas utilizando el Criterio de Toxicidad Común NCI excepto cuando se indique lo contrario.

Tabla 16 – Eventos adversos independientemente de la relación con el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas sin tratamiento previo a quimioterapia recibiendo Docetaxel en combinación con Cisplatino

Evento adverso	Docetaxel 75 mg/m² + Cisplatino 75	Vinorelbina 25 mg/m² + Cisplatino 100
Neutropenia		
Cualquiera	91	90
Neutropenia febril	5	5
Trombocitopenia		
Cualquiera	15	15
Anemia		
Cualquier	89	94
Infección		
Cualquiera	35	37
Fiebre en ausencia de infección		
Cualquiera	33	29
Reacción de hipersensibilidad*		
Cualquiera	12	4
Retención de fluido**		
Cualquiera	54	42
Todos los eventos severos o con riesgo de vida	2	2
Efusión pleural	23	22
Cualquiera	2	2
Neurosensorial		
Cualquiera	47	42
Neuromotor		
Cualquiera	19	17
Piel		
Cualquier	16	14
Náuseas		
Cualquier	72	76
Vómitos		
Cualquier	55	61
Diarrea		
Cualquiera	47	25
Anorexia**		
Cualquiera	42	40
Estomatitis		
Cualquiera	24	21
Alopecia		
Cualquier	75	42
Astenia**		
Cualquiera	74	75
Trastorno de uñas**		
Cualquiera	14	<1

Mialgia**		
Cualquiera	18	12

* Reemplaza al término NCI "alergia".

** Término COSTART y sistema de calificación.

Las muertes dentro de los 30 días del último tratamiento de estudio ocurrieron en 31 pacientes (7.6%) en el brazo de docetaxel+cisplatino y 37 pacientes (9.3%) en el brazo de vinorelbina+cisplatino. Las muertes dentro de los 30 días del último tratamiento de estudio atribuidas a las drogas de estudio ocurrieron en 9 pacientes (2.2%) en el brazo de docetaxel+cisplatino y en 8 pacientes (2.0%) en el brazo de vinorelbina+cisplatino.

La segunda comparación en el estudio, vinorelbina+cisplatino versus docetaxel+cisplatino (la cual no demostró una supervivencia superior asociada con docetaxel, ver sección de Estudios Clínicos) demostró una mayor incidencia de trombocitopenia, diarrea, retención de fluido, reacciones de hipersensibilidad, toxicidad de la piel, alopecia y cambios en las uñas en el brazo de docetaxel+cisplatino, mientras una incidencia superior de anemia, toxicidad neurosensorial, náuseas, vómitos, anorexia y astenia fue observada en el brazo de vinorelbina+cisplatino.

Cáncer de próstata

Terapia de combinación con Docetaxel en pacientes con cáncer de próstata

Los siguientes datos están basados en la experiencia de 332 pacientes, que fueron tratados con docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas en combinación con prednisona 5 mg oral dos veces al día (ver Tabla 17).

Tabla 17 – Eventos adversos clínicamente importantes emergentes del tratamiento (independientemente de la relación) en pacientes con cáncer de próstata que recibieron Docetaxel en combinación con Prednisona (TAX327)

	Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas + prednisona		Mitoxantrona 12 m/m ² Cada 3 semanas + prednisona	
	Cualquiera	G 3/4	Cualquiera	G 3/4
Anemia	67	5	58	2
Neutropenia	41	32	48	22
Trombocitopenia	3	1	8	1
Neutropenia febril	3	N/D	2	N/D
Infección	32	6	20	4
Epistaxis	6	0	2	0
Reacciones alérgicas	8	1	1	0
Retención de fluido* Ganancia	24	1	5	0
	8	0	3	0
Neuropatía sensorial	30	2	7	0
Neuropatía motora	7	2	3	1
Erupción/descamación	6	0	3	1
Alopecia	65	N/D	13	N/D
Cambios en las uñas	30	0	8	0

Náuseas	41	3	36	2
Diarrea	32	2	10	1
Estomatitis/Farinitis	20	1	8	0
Perturbación del gusto	18	0	7	0
Vómitos	17	2	14	2
Anorexia	17	1	14	0
Tos	12	0	8	0
Disnea	15	3	9	1
Función ventricular cardíaca	10	0	22	1
Fatiga	53	5	35	5
Mialgia	15	0	13	1
Desdorro	10	1	2	0
Artralgia	8	1	5	1

* Relacionado al tratamiento

Cáncer gástrico

Terapia de combinación con Docetaxel en adenocarcinoma gástrico

Los datos en la siguiente tabla se basan en la experiencia de 221 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado y sin historial de quimioterapia previa para enfermedad avanzada, que fueron tratados con docetaxel 75 mg/m² en combinación con fluorouracilo y cisplatino (ver Tabla 18).

Tabla 18 – Eventos adversos emergentes clínicamente importantes del tratamiento independientemente de la relación con el tratamiento en el estudio de cáncer gástrico

Evento adverso	Docetaxel 75 mg/m ² + cisplatino 75 mg/m ² + fluorouracilo 750 mg/m ²		Cisplatino 100 mg/m ² + fluorouracilo 1000 mg/m ²	
	Cualquiera	G 3/4	Cualquiera	G 3/4
Anemia	97	18	93	26
Neutropenia	96	82	83	57
Fiebre en ausencia de infección	36	2	23	1
Trombocitopenia	26	8	39	14
Infección	29	16	23	10
Neutropenia febril	16	N/D	5	N/D
Infección neutropénica	16	N/D	10	N/D
Reacciones alérgicas	10	2	6	0
Retención de fluido*	15	0	4	0
Edema*	13	0	3	0
Letargia	63	21	58	18
Neurosensorial	38	8	25	3
Neuromotor	9	3	8	3
Mareo	16	5	8	2
Alopecia	67	5	41	1
Erupción/picazón	12	1	9	0
Cambios en las uñas	8	0	0	0
Descamación de la piel	2	0	0	0
Náuseas	73	16	76	19
Vómitos	67	15	73	19
Anorexia	51	13	54	12
Estomatitis	59	21	61	27
Diarrea	78	20	50	8
Constipación	25	2	34	3
Esofagitis/disfagia/odinofagia	16	2	14	5
Dolor gastrointestinal/calambres	11	2	7	3
Disritmias cardíacas	5	2	2	1
Isquemia miocárdica	1	0	3	2

Desdorro	8	0	2	0
Audición alterada	6	0	13	2

TEAEs clínicamente importantes fueron determinados en base a frecuencia, severidad e impacto clínico del evento adverso.

* Relacionado al tratamiento

Cáncer de cabeza y cuello

Terapia de combinación con Docetaxel en cáncer de cabeza y cuello

La Tabla 19 resume los datos de seguridad obtenidos de pacientes que recibieron quimioterapia de inducción con docetaxel 75 mg/m² en combinación con fluorouracilo y cisplatino seguido por radioterapia (TAX323; 174 pacientes) o quimiorradioterapia (TAX324; 251 pacientes).

Tabla 19 – Reacciones adversas clínicamente importantes emergentes del tratamiento (independientemente de la relación) en pacientes con SCCHN recibiendo quimioterapia de inducción con Docetaxel en combinación con cisplatino y fluorouracilo seguido por radioterapia (TAX323) o quimiorradioterapia (TAX324)

	TAX323 (n=355)				TAX324 (n=494)			
	Brazo de Docetaxel		Brazo comparador		Brazo de Docetaxel		Brazo comparador	
Reacción adversa (por	Cualquiera	Grado	Cualquiera	Grado	Cualquiera	Grado	Cualquiera	Grado
	%	3/4	%	3/4	%	3/4	%	3/4
Neutropenia	93	76	87	53	95	84	84	56
Anemia	89	9	88	14	90	12	86	10
Trombocitopenia	24	5	47	18	28	4	31	11
Infección	27	9	26	8	23	6	28	5
Neutropenia febril*	5	N/D	2	N/D	12	N/D	7	N/D
Infección neutropénica	14	N/D	8	N/D	12	N/D	8	N/D
Dolor de cáncer	21	5	16	3	17	9	20	11
Letargia	41	3	38	3	61	5	56	10
Fiebre en ausencia	32	1	37	0	30	4	28	3
Mialgia	10	1	7	0	7	0	7	2
Pérdida de	21	1	27	1	14	2	14	2
Alergia	6	0	3	0	2	0	0	0
Retención de fluido**	20	0	14	1	13	1	7	2
Sólo edema	13	0	7	0	12	1	6	1
Edema	6	0	6	0	0	0	1	0
Mareo	2	0	5	1	16	4	15	2
Neurosensorial	18	1	11	1	14	1	14	0
Audición	6	0	10	3	13	1	19	3
Neuromotor	2	1	4	1	9	0	10	2
Alopecia	81	11	43	0	68	4	44	1
Erupción/pica	12	0	6	0	20	0	16	1
Piel seca	6	0	2	0	5	0	3	0

Descamación	4	1	6	0	2	0	5	0
Náuseas	47	1	51	7	77	14	80	14
Estomatitis	43	4	47	11	66	21	68	27
Vómitos	26	1	39	5	56	8	63	10
Diarrea	33	3	24	4	48	7	40	3
Constipación	17	1	16	1	27	1	38	1
Anorexia	16	1	25	3	40	12	34	12
Esofagitis/disfagia/	13	1	18	3	25	13	26	10
Gusto, sentido del	10	0	5	0	20	0	17	1
Dolor gastrointestinal	8	1	9	1	15	5	10	2
Acidez	6	0	6	0	13	2	13	1
Sangrado gastrointestinal	4	2	0	0	5	1	2	1
Disritmia cardíaca	2	2	2	1	6	3	5	3
Venoso***	3	2	6	2	4	2	5	4
Isquemia miocárdica	2	2	1	0	2	1	1	1
Desgarro	2	0	1	0	2	0	2	0
Coniuntivitis	1	0	1	0	1	0	0.4	0

Reacciones adversas clínicamente importantes emergentes del tratamiento basadas en frecuencia, severidad e impacto clínico.

* Neutropenia febril: grado ≥ 2 fiebre concomitante con neutropenia grado 4 requiriendo antibióticos intravenoso y/u hospitalización.

** Relacionado al tratamiento

*** Incluye trombosis superficial y de vena profunda y embolismo pulmonar.

Otros

Los siguientes eventos adversos han sido identificados de pruebas clínicas y/o vigilancia post mercado. Debido a que son reportados a partir de una población de tamaño desconocido, no pueden realizarse estimaciones precisas de la frecuencia.

Cuerpo como un todo: dolor difuso, dolor de pecho, fenómeno de recuerdo de radiación. Cardiovascular: fibrilación auricular, trombosis de vena profunda, anomalías en ECG, tromboflebitis, embolismo pulmonar, síncope, taquicardia, infarto de miocardio.

Cutáneo: casos muy raros de lupus eritematoso cutáneo, y casos raros de erupciones ampollas, tales como eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. En algunos casos múltiples factores pudieron haber contribuido al desarrollo de estos efectos. Síndrome severo de mano y pie han sido reportados. Casos de alopecia permanente han sido reportados.

Gastrointestinal: dolor abdominal, anorexia, constipación, úlcera duodenal, esofagitis, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, colitis isquémica, colitis, obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis neutropénica y deshidratación como consecuencia de eventos gastrointestinales han sido reportados.

Hematológico: episodios hemorrágicos de coagulación intravascular diseminada (DIC), a menudo en asociación con sepsis o fallo múltiple de órganos han sido reportados. Casos de leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico han sido reportados en asociación con Docetaxel cuando se utiliza en combinación con otros agentes de quimioterapia y/o radioterapia.

Hipersensibilidad: casos raros de choque anafiláctico han sido reportados. Muy raramente estos casos resultaron en un resultado fatal en pacientes que recibieron premedicación.

Hepático: casos raros de hepatitis, a veces fatal primariamente en pacientes con trastornos hepáticos preexistentes, han sido reportados.

Neurológico: confusión, casos raros de convulsiones o pérdida transitoria de la conciencia han sido observados, a veces apareciendo durante la infusión de la droga.

Oftalmológico: conjuntivitis, lacrimación o lacrimación con o sin conjuntivitis. Lágrimas excesivas que pueden ser atribuibles a obstrucción del conducto lagrimal han sido reportadas. Casos raros de perturbaciones visuales transitorias (flashes, luces parpadeantes, escotoma) típicamente ocurren durante la infusión de la droga y en asociación con reacciones de hipersensibilidad han sido reportadas. Estos fueron reversibles al suspender la infusión. Se han reportado casos de edema macular cistoide (CME) en pacientes tratados con docetaxel.

Auditivo: casos raros de ototoxicidad, trastornos auditivos y/o pérdida de la audición han sido reportados, incluyendo casos asociados con otras drogas ototóxicas.

Respiratorio: disnea, edema pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratorio aguda/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía intersticial, fallo respiratorio, y fibrosis pulmonar han sido raramente reportados y pueden estar asociados con resultado fatal. Casos raros de neumonitis por radiación han sido reportados en pacientes recibiendo radioterapia concomitante.

Renal: insuficiencia renal y fallo renal han sido reportados, la mayoría de estos casos estaban asociados con drogas nefrotóxicas concomitantes.

Trastornos de metabolismo y nutrición: casos de hiponatremia han sido reportados.

Posología y modo de administración:

Para todas las indicaciones, las toxicidades pueden justificar ajustes de la dosificación. Administrar en una instalación equipada para manejar posibles complicaciones (por ej. anafilaxis).

Cáncer de mama

Para cáncer de mama localmente avanzado o metastásico luego del fracaso de quimioterapia previa, la dosis recomendada de docetaxel es 60 mg/m² a 100 mg/m² administrada intravenosamente a lo largo de 1 hora cada 3 semanas.

Para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama ganglionar operable, la dosis de docetaxel recomendada es 75 mg/m² administrado 1 hora después de doxorubicina 50 mg/m² y ciclofosfamida 500mg/m² cada 3 semanas por 6 cursos. G-CSF profiláctica puede ser utilizada para mitigar el riesgo de toxicidades hematológicas.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Para el tratamiento luego del fallo de quimioterapia con platino previa, docetaxel fue evaluada como monoterapia, y la dosis recomendada es 75 mg/m² administrado intravenosamente a lo largo de 1 hora cada 3 semanas. Una dosis de 100 mg/m² en pacientes previamente tratados con quimioterapia fue asociada con un aumento de toxicidad hematológica, infección y mortalidad relacionada con el tratamiento en pruebas aleatorias controladas.

Para pacientes sin tratamiento previo de quimioterapia, docetaxel fue evaluada en combinación con cisplatino. La dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m²

administrada intravenosamente a lo largo de 1 hora inmediatamente seguida por cisplatino 75 mg/m^2 a lo largo de 30-60 minutos cada 3 semanas.

Cáncer de próstata

Para cáncer de próstata metastásico hormono-refractario, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m^2 cada 3 semanas como una infusión de 1 hora. Prednisona 5 mg oralmente dos veces al día es administrada continuamente.

Adenocarcinoma gástrico

Para adenocarcinoma gástrico, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m^2 como una infusión intravenosa de 1 hora, seguida por cisplatino 75 mg/m^2 como infusión intravenosa de 1 a 3 horas (ambos en un solo día), seguido por fluorouracilo 750 mg/m^2 por vía administrado como una infusión intravenosa continua de 24 horas por 5 días, comenzado al término de la infusión de cisplatino. El tratamiento es repetido cada tres semanas. Los pacientes deben recibir pre-medicación con antieméticos e hidratación apropiada para la administración de cisplatino.

Cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes deben recibir pre-medicación con antieméticos, y apropiada hidratación (previo a o después de la administración de cisplatino). Debe administrarse profilaxis para infecciones neutropénicas. Todos los pacientes tratados en los brazos conteniendo docetaxel de los estudios TAX323 y TAX324 recibieron antibióticos profilácticos

Quimioterapia de inducción seguida por radioterapia (TAX323)

Para el tratamiento de inducción de SCCHN inoperable localmente avanzado, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m^2 como una infusión intravenosa de 1 hora seguida por cisplatino 75 mg/m^2 intravenosamente a lo largo de 1 hora, en el día uno, seguido por fluorouracilo como infusión intravenosa continua a 750 mg/m^2 por día por cinco días. Este régimen es administrado cada 3 semanas por 4 ciclos. Luego de quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.

Quimioterapia de inducción seguida por quimioradioterapia (TAX324)

Para el tratamiento de inducción de pacientes con SCCHN localmente avanzado (irreseccable, cura quirúrgica baja, o preservación de órgano), la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m^2 como una infusión intravenosa de 1 hora en el día 1, seguida por cisplatino 100 mg/m^2 administrado como una infusión de 30 minutos a 3 horas, seguido por fluorouracilo $1000 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ como una infusión continua desde el día 1 al día 4. Este régimen es administrado cada 3 semanas por 3 ciclos. Luego de quimioterapia, los pacientes deben recibir quimioradioterapia.

Régimen de pre-medicación

Todos los pacientes deben ser pre-medicados con corticoides orales (ver debajo para cáncer de próstata) tal como dexametasona 16 mg por día (por ej. 8 mg BID) por 3 días comenzando 1 día previo a la administración de docetaxel para reducir la incidencia y severidad de la retención de fluido así como la severidad de reacciones de hipersensibilidad.

Para cáncer de próstata metastásico hormono-refractario, dado el uso concurrente de prednisona, el régimen de pre-medicación recomendado es dexametasona oral 8 mg, a 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de docetaxel.

Ajustes de la dosificación durante el tratamiento

Cáncer de mama

Se debe ajustar la dosis de los pacientes que son administrados inicialmente a 100 mg/m^2 y que experimentan tanto neutropenia febril, neutrófilos $<500 \text{ células/mm}^3$ por más de 1 semana, o reacciones cutáneas severas o acumulativas durante la terapia de docetaxel, de 100 mg/m^2 a 75 mg/m^2 . Si el paciente continúa experimentando estas reacciones, la dosis debe ser disminuida de 75 mg/m^2 a 50 mg/m^2 o el tratamiento debe ser discontinuado. A la inversa, los pacientes que son administrados inicialmente a 60 mg/m^2 y que no experimentan neutropenia febril, neutrófilos $<500 \text{ células/mm}^3$ por más de 1 semana, reacciones cutáneas severas o acumulativas, o neuropatía periférica severa durante la terapia de docetaxel pueden tolerar dosis mayores. Los pacientes que desarrollan neutropenia periférica \geq grado 3 deben discontinuar el tratamiento de docetaxel enteramente.

Terapia de combinación con Docetaxel en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama

Docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida debe ser administrado cuando el recuento de neutrófilos es $\geq 1500 \text{ células/mm}^3$. Los pacientes que experimentan neutropenia febril deben recibir G-CSF en todos los ciclos subsecuentes. Los pacientes que continúan experimentando esta reacción deben permanecer en G-CSF y reducir su dosis de docetaxel a 60 mg/m^2 . Los pacientes que experimentan reacciones cutáneas severas o acumulativas o signos y/o síntomas neurosensoriales moderados durante la terapia de docetaxel deben reducir su dosis de 75 a 60 mg/m^2 . Si el paciente continúa experimentando estas reacciones a 60 mg/m^2 , el tratamiento debe ser discontinuado.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Monoterapia con docetaxel para tratamiento de NSCLC luego del fracaso de quimioterapia con platino previa

Los pacientes que son dosificados inicialmente a 75 mg/m^2 y que experimentan tanto neutropenia febril, neutrófilos $<500 \text{ células/mm}^3$ por más de una semana, reacciones cutáneas severas o acumulativas, u otras toxicidades hematológicas grado 3/4 durante el tratamiento de docetaxel deben retener el tratamiento hasta la resolución de la toxicidad y luego reanudar a 55 mg/m^2 . Los pacientes que desarrollan neutropenia periférica \geq grado 3 deben discontinuar el tratamiento de docetaxel enteramente.

Terapia de combinación con Docetaxel para NSCLC sin tratamiento previo de quimioterapia

Para pacientes que son administrados inicialmente a 75 mg/m^2 en combinación con cisplatino, y cuyo nadir de recuento de plaquetas durante el curso previo de terapia es $<25000 \text{ células/mm}^3$, en pacientes que experimentan neutropenia febril, y en pacientes con toxicidades no hematológicas serias, la dosificación de docetaxel en ciclos subsecuentes debe ser reducida a 65 mg/m^2 . En pacientes que requieren una reducción adicional de la dosis, se recomienda una dosis de 50 mg/m^2 .

Cáncer de próstata

Terapia de combinación con Docetaxel para cáncer de próstata metastásico hormono-refractario

Docetaxel debe ser administrado cuando el recuento de neutrófilos es $\geq 1500 \text{ células/mm}^3$. Los pacientes que experimentan tanto neutropenia febril, neutrófilos $<500 \text{ células/mm}^3$ por más de una semana, reacciones cutáneas severas o acumulativas o signos y/o síntomas neurosensoriales moderados durante la terapia de docetaxel deben reducir la

dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones a 60 mg/m², el tratamiento debe ser discontinuado.

Cáncer gástrico o de cabeza y cuello

Docetaxel en combinación con cisplatino y fluorouracilo en cáncer gástrico o cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y fluorouracilo deben recibir antieméticos e hidratación apropiada de acuerdo a las guías institucionales actuales. En el estudio, G-CSF fue recomendado durante el segundo y/o ciclos subsecuentes en caso de neutropenia febril, o infección documentada con neutropenia, o neutropenia durando más de 7 días. Si ocurre un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, la dosis de docetaxel debe ser reducida de 75 a 60 mg/m². Si ocurren episodios subsecuentes complicados de neutropenia la dosis de docetaxel debe ser reducida de 60 a 45 mg/m². En caso de trombocitopenia grado 4 la dosis de docetaxel debe ser reducida de 75 a 60 mg/m². Los pacientes no debe ser re-tratados con ciclos subsecuentes de docetaxel hasta la recuperación de neutrófilos a un nivel >1500 células/mm³ y recuperación de plaquetas a un nivel >100000 células/mm³. Discontinuar el tratamiento si estas toxicidades persisten.

Modificaciones recomendadas de dosis para toxicidades gastrointestinales en pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y fluorouracilo se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20 – Modificaciones recomendadas de dosis para toxicidades gastrointestinales en pacientes con Docetaxel en combinación con Cisplatino y Fluorouracilo

Toxicidad	Ajuste de dosificación
Diarrea grado 3	Primer episodio: reducir dosis de 5-fluorouracilo en 20%. Segundo episodio: reducir luego dosis de
Diarrea grado 4	Primer episodio: reducir dosis de Docetaxel y 5-fluorouracilo en
Estomatitis/mucositis grado 3	Primer episodio: reducir dosis de 5-fluorouracilo en 20%. Segundo episodio: suspender sólo 5-fluorouracilo, en todos los ciclos subsecuentes.
Estomatitis/mucositis grado 4	Primer episodio: suspender sólo fluorouracilo, en todos los ciclos subsecuentes.

Disfunción hepática:

En caso de AST/ALT > 2.5 a ≤ 5 x UNL y AP ≤ 2.5 x UNL, o AST/ALT > 1.5 a ≤ 5 x UNL y AP > 2.5 a ≤ 5 x UNL, docetaxel debe ser reducido en 20%. En caso de AST/ALT > 5 x UNL y/o AP > 5 x UNL docetaxel debe suspenderse. Las modificaciones de dosis para cisplatino y fluorouracilo en el estudio de cáncer gástrico son provistas debajo:

Modificaciones de dosis de cisplatino y retrasos

Neuropatía periférica: Una examinación neurológica debe ser realizada antes de entrar al estudio, y luego al menos cada 2 ciclos y al final del tratamiento. En el caso de signos o síntomas neurológicos, examinaciones más frecuentes deben ser realizadas y las siguientes modificaciones de dosis pueden ser hechas de acuerdo al grado NCIC-CTC:

Grado 2: Reducir dosis de cisplatino en 20%.

Grado 3: Discontinuar el tratamiento.

Ototoxicidad: En el caso de toxicidad grado 3, discontinuar el tratamiento.

Nefrotoxicidad: En el evento de un incremento en el suero de creatinina \geq grado 2 (> 1.5 x valor normal) a pesar de re-hidratación adecuada, CrCl debe ser determinado antes de cada ciclo subsecuente y las siguientes reducciones de dosis deben ser consideradas (ver Tabla 21):

Tabla 21 – Reducciones de dosis para evaluación de eliminación de creatinina

Resultado de eliminación de creatinina antes del próximo ciclo	Dosis de cisplatino del próximo ciclo
CrCl \geq 60 ml/min	Fue administrada la dosis completa de cisplatino. CrCl iba a repetirse antes de cada ciclo de
CrCl entre 40 y 59 ml/min	La dosis de cisplatino fue reducida en 50% en el ciclo subsecuente. Si CrCl fue > 60 ml/min al final del ciclo, la dosis completa de cisplatino fue reinstituída en el próximo ciclo.
CrCl < 40 ml/min	Dosis de cisplatino fue omitida en ese ciclo de tratamiento solamente. Si CrCl fue aun < 40 ml/min al final del ciclo, cisplatino fue discontinuado. Si CrCl fue aun > 40 y < 60 ml/min al final del ciclo

CrCl = Aclaramiento de creatinina

Modificación de la dosis de fluorouracilo y retrasos del tratamiento

Para diarrea y estomatitis, ver Tabla 20.

En el evento de toxicidad plantar-palmar grado 2 o mayor, fluorouracilo debe ser suspendido hasta la recuperación. La dosificación de fluorouracilo debe ser reducida en 20%.

Para otras toxicidades mayores a grado 3, excepto alopecia y anemia, la quimioterapia debe ser retrasada (por un máximo de 2 semanas desde la fecha planeada de infusión) hasta resolución a grado ≤ 1 y luego recomenzada, si es médicamente apropiado.

Para otros ajustes de dosificación de cisplatino y fluorouracilo, ver también la información prescrita por el fabricante.

Terapia de combinación con inhibidores fuertes de CYP3A4:

Evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol). No existen datos clínicos con un ajuste de dosis en pacientes recibiendo inhibidores fuertes de CYP3A4. En base a una extrapolación a partir de un estudio farmacocinético con ketoconazol en 7 pacientes, considerar una reducción de dosis de docetaxel de 50% si los pacientes requieren co-administración de un inhibidor fuerte de CYP3A4.

Precauciones de administración

El concentrado de inyección de Docetaxel es una droga anticancerígena citotóxica y, como con otros componentes potencialmente tóxicos, debe tenerse precaución cuando se manipulan y preparan soluciones de concentrado de inyección de Docetaxel. Se recomienda el uso de guantes.

Si el concentrado de inyección de Docetaxel, solución inicial diluida, o dilución final para infusión debe entrar en contacto con la piel, lavar con agua y jabón inmediata y exhaustivamente. Si el concentrado de inyección de Docetaxel, solución inicial diluida, o dilución final para infusión debe entrar en contacto con la mucosa, lavar con agua inmediata y exhaustivamente.

El contacto de concentrado de inyección de Docetaxel con equipamiento plastificado de PVC o dispositivos utilizados para preparar soluciones para infusión no es recomendado. Para minimizar la exposición del paciente al plastificado DEHP (di-2-etilhexil ftalato), que puede ser lixiviado a partir de bolsas o sets de infusión de PVC, la dilución final de concentrado de inyección de Docetaxel para infusión debe ser almacenada en botellas (vidrio, polipropileno) o bolsas de plástico (polipropileno, poliolefina) y administrado a través de sets de administración con líneas de polietileno.

Docetaxel concentrado inyectable, un vial

Docetaxel concentrado inyectable NO requiere dilución previa con diluyente y está listo para ser agregado a la solución de infusión.

Por favor siga las instrucciones de preparación indicadas debajo.

PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

NO utilizar la formulación de dos viales (concentrado de inyección y diluyente) con la formulación de un vial.

Docetaxel concentrado inyectable, un vial

Docetaxel concentrado inyectable (20 mg/ml) NO requiere dilución previa con un diluyente y está listo para ser agregado a la solución de infusión. Usar únicamente aguja calibre 21 para tomar el concentrado de Docetaxel inyectable del vial porque agujas de mayor diámetro (por ej. calibre 18 y 19) pueden causar fragmentación del tapón con desprendimiento de partículas de goma.

1. Los viales de Docetaxel concentrado inyectable deben ser almacenados debajo de 25°C. Si los viales son almacenados bajo refrigeración, dejar reposar a temperatura ambiente el número apropiado de viales de Docetaxel concentrado inyectable por aproximadamente 5 minutos antes de usarse.
2. Utilizando solo una aguja de calibre 21, retirar asépticamente la cantidad requerida de Docetaxel concentrado inyectable (20 mg docetaxel/ ml) con una jeringa calibrada e inyectar en una bolsa de infusión o botella de 250 ml de solución de Cloruro de Sodio 0.9% o Dextrosa 5% para producir una concentración final de 0.3 mg/ml a 0.74 mg/ml

Si se requiere una dosis de Docetaxel concentrado inyectable superior a 200 mg, usar un volumen mayor de de forma tal que una concentración de 0.74 mg/ml de docetaxel no sea excedida.

3. Mezcle exhaustivamente la infusión con suave rotación manual.

4. Como con todos los productos parenterales, Docetaxel concentrado inyectable debe ser inspeccionado visualmente por material particulado o decoloración previo a la administración cuando la solución y el contenedor lo permitan. Si la dilución de Docetaxel concentrado inyectable no es clara o parece tener precipitación, esta debe ser descartada.

La dilución de Docetaxel concentrado inyectable para infusión debe ser administrada intravenosamente como una infusión de 1 hora bajo condiciones de temperatura ambiente (debajo de 25°C) e iluminación.

Estabilidad:

La dilución final para infusión de Docetaxel concentrado inyectable, si se almacena entre 2°C y 25°C (36°F y 77°F) es estable por 4 horas. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de almacenamiento son responsabilidad de la persona que lo vaya a usar y normalmente no deben ser superiores a 24 horas a 2- 8°C, a menos que la reconstitución/dilución se haya producido en condiciones asépticas controladas y validadas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Docetaxel es un sustrato CYP3A4. Estudios *in vitro* han mostrado que el metabolismo de docetaxel puede ser modificado por la administración concomitante de componentes que inducen, inhiben o son metabolizados por citocromo P450 3A4.

Estudios *in vitro* mostraron que la exposición de docetaxel aumentó 2.2 veces cuando fue coadministrado con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4. Inhibidores de proteasa, particularmente ritonavir, pueden incrementar la exposición de docetaxel. El uso concomitante de docetaxel y drogas que inhiben CYP3A4 pueden incrementar la exposición de docetaxel y deben ser evitadas. En pacientes recibiendo tratamiento con docetaxel, monitoreo cercano de toxicidad y una reducción de la dosis de docetaxel pueden ser considerados si la administración sistemática de un potente inhibidor de CYP3A4 no puede ser evitada.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Embarazo Categoría D, Basado en su mecanismo de acción y hallazgos en animales, docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si docetaxel es utilizado durante el embarazo, o si la paciente se embaraza mientras recibe la droga, la paciente debe ser informada del potencial peligro para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar quedar embarazadas durante la terapia con docetaxel. Docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Estudios tanto en ratas como en conejos a dosis ≥ 0.3 y 0.03 mg/kg/día, respectivamente (cerca de $1/50$ y $1/300$ la dosis humana diaria máxima recomendada sobre una base de mg/m^2), administradas durante el período de organogénesis, mostraron que docetaxel es embriotóxico y fetotóxico (caracterizado por mortalidad intrauterina, aumento de la resorción, peso fetal reducido, y retraso de la osificación fetal). Las dosis indicadas anteriormente también causaron toxicidad maternal.

Docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Docetaxel causó toxicidades embriofetales incluyendo mortalidad intrauterina cuando se administró a ratas y conejos embarazados durante el período de organogénesis. Efectos embriofetales en animales ocurrieron a dosis tan bajas como $1/50$ y $1/300$ de la dosis humana recomendada sobre la base de un área de superficie corporal.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas utilizando docetaxel. Si docetaxel es utilizado durante el embarazo, o si la paciente se embaraza mientras recibe la droga, la paciente debe ser informada del potencial peligro para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar quedar embarazadas durante la terapia con docetaxel.

Madres lactantes

No se conoce si docetaxel es excretado en la leche humana. Debido a que varias drogas son excretadas en la leche humana, y debido al potencial de reacciones adversas serias

de docetaxel en infantes lactantes, debe tomarse una decisión en cuanto a discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso pediátrico

La eficacia de docetaxel en pacientes pediátricos como monoterapia o en combinación no ha sido establecida. El perfil de seguridad general de docetaxel en pacientes pediátricos recibiendo monoterapia o TCF fue consistente con el perfil de seguridad conocido en adultos. Docetaxel ha sido estudiado en un total de 289 pacientes pediátricos: 239 en 2 pruebas con monoterapia y 50 en tratamiento de combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF).

Monoterapia de Docetaxel

La monoterapia de docetaxel fue evaluada en la fase 1 de una prueba de determinación de la dosis en 61 pacientes pediátricos (edad mediana 12.5 años, rango 1-22 años) con una variedad de tumores sólidos refractarios. La dosis recomendada fue 125 mg/m² como infusión intravenosa de 1 hora cada 21 días. La toxicidad primaria limitante de la dosis fue neutropenia. La dosis recomendada para monoterapia de Docetaxel fue evaluada en la fase 2 de una prueba se brazo simple en 178 pacientes pediátricos (edad mediana 12 años, rango 1-26 años) con una variedad de tumores sólidos recurrentes/refractarios. La eficacia no fue establecida con las tasas de respuesta del tumor variando desde una respuesta completa (CR) (0.6%) en un paciente con sarcoma indiferenciado a cuatro respuestas parciales (2.2%) vistas cada una en un paciente con sarcoma Ewing, neuroblastoma, osteosarcoma y carcinoma de células escamosas.

Docetaxel en combinación

Docetaxel fue estudiado en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF) versus cisplatino y 5-fluorouracilo (CF) para el tratamiento de inducción de carcinoma nasofaríngeo (NPC) en pacientes pediátricos previo a la consolidación de quimiorradiación. Setenta y cinco pacientes (edad mediana 16 años, rango de 9 a 21 años) fueron asignados aleatoriamente (2:1) a docetaxel (75 mg/m²) en combinación con cisplatino (75 mg/m²) y 5-fluorouracilo (750 mg/m²) (TCF) o a cisplatino (80 mg/m²) y 5-fluorouracilo (1000 mg/m²/día) (CF). El criterio principal de valoración fue la tasa CR después del tratamiento de inducción de NPC. Un paciente de 50 en el grupo TCF (2%) tuvo una respuesta completa mientras ninguno de los 25 pacientes en el grupo CF tuvo una respuesta completa.

Uso geriátrico

En general, la selección de dosis para un paciente mayor debe ser cuidadosa, reflejando la mayor frecuencia de disminución de función hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otra terapia con droga en pacientes mayores.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

En un estudio conducido en pacientes sin tratamiento previo a la quimioterapia con NSCLC (TAX326), 148 pacientes (36%) en el grupo de docetaxel+cisplatino tenían 65 años de edad o más. Hubo 128 pacientes (32%) en el grupo de vinorelbina+cisplatino de 65 años o más. En el grupo de docetaxel+cisplatino, los pacientes menores a 65 años de edad tenían una supervivencia mediana de 10.3 meses (IC 95%: 9.1 meses, 11.8 meses). En pacientes de 65 años de edad o más tratados con docetaxel+cisplatino se observó diarrea (55%), edema periférico (39%) y estomatitis (28%) más frecuentemente que en el grupo de vinorelbina+cisplatino (diarrea 24%, edema periférico 20%, estomatitis 20%). Los pacientes tratados con docetaxel+cisplatino que tenían 65 años de edad o más fueron más propensos a experimentar diarrea (55%), infecciones (42%), edema periférico (39%) y

estomatitis (28%) comparado con los pacientes menores a 65 años de edad que fueron administrados con el mismo tratamiento (43%, 31%, 31%, y 21 respectivamente).

Cuando docetaxel fue combinado con carboplatino para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas sin tratamiento previo de quimioterapia, pacientes de 65 años de edad o mayores (28%) experimentaron mayor frecuencia de infección comparado con pacientes similares tratados con docetaxel+cisplatino, y una mayor frecuencia de diarrea, infección y edema periférico que pacientes mayores tratados con vinorelbina+cisplatino.

Cáncer de próstata

De los 333 pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas más prednisona en el estudio de cáncer de próstata (TAX327), 209 pacientes tenían 65 años de edad o más y 68 pacientes eran mayores a 75 años de edad. En pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas, las siguientes TEAEs ocurrieron a tasas $\geq 10\%$ mayor en pacientes de 65 años de edad o mayores comparado con pacientes más jóvenes: anemia (71% vs. 59%), infección (37% vs. 24%), cambios en la uñas (34% vs. 23%), anorexia (21% vs. 10%), pérdida de peso (15% vs. 5%) respectivamente.

Cáncer de mama

En la prueba adyuvante de cáncer de mama (TAX316), se administró docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida a 744 pacientes de los cuales 48 (6%) o tenían 65 años de edad o más. El número de pacientes mayores que recibieron este régimen no fue suficiente para determinar si hubo diferencias en la seguridad y eficacia entre pacientes mayores o más jóvenes.

Cáncer gástrico

Entre los 221 pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y fluorouracilo en el estudio de cáncer gástrico, 54 tenían 65 años de edad o más y dos pacientes tenían más de 75 años. En este estudio, el número de pacientes que tenían 65 años de edad o más fue insuficiente para determinar si estos respondían de forma diferente que los pacientes más jóvenes. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos serios fue mayor en los pacientes mayores comparados con pacientes más jóvenes. La incidencia de los siguientes eventos adversos (todos los grados): letargia, estomatitis, diarrea, mareo, edema, neutropenia febril/infección neutropénica ocurrieron a tasas $\geq 10\%$ mayor en pacientes que tenían 65 años de edad o más comparado con pacientes más jóvenes. Pacientes mayores tratados con TCF deben ser monitoreados de cerca.

Cáncer de cabeza y cuello

Entre los 174 y 251 pacientes que recibieron el tratamiento de inducción con docetaxel en combinación con cisplatino y fluorouracilo (TPF) para SCCHN en los estudios TAX323 y TAX324, 18 (10%) y 32 (13%) de los pacientes tenían 65 años o más, respectivamente.

Estos estudios clínicos de docetaxel en combinación con cisplatino y fluorouracilo en pacientes con SCCHN no incluyeron suficiente número de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si estos responden en forma diferente a pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada con este régimen de tratamiento no ha identificado diferencias en las respuestas entre pacientes mayores y más jóvenes.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con bilirrubina $> \text{ULN}$ no deben recibir docetaxel. Además, pacientes con AST y/o ALT $> 1.5 \times \text{ULN}$ concomitante con fosfatasa alcalina $> 2.5 \times \text{ULN}$ no deben recibir docetaxel.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

El contenido de alcohol en una dosis de inyección de docetaxel puede afectar el sistema nervioso central y debe ser tenido en cuenta para pacientes en quienes la ingesta de alcohol debe ser evitada o minimizada. Debe darse consideración al contenido de alcohol en inyección de docetaxel sobre la habilidad de conducir o utilizar máquinas inmediatamente después de la infusión.

Sobredosis:

No existe antídoto conocido para sobredosis de docetaxel. En caso de sobredosis, el paciente debe ser mantenido en una unidad especializada donde las funciones vitales puedan ser monitoreadas de cerca. Las complicaciones anticipadas de sobredosis incluyen: supresión de médula ósea, neurotoxicidad periférica, y mucositis. Los pacientes deben recibir G-CSF terapéutica tan pronto como sea posible luego del descubrimiento de sobredosis. Otras medidas sintomáticas apropiadas deben tomarse, como sea necesario.

En dos reportes de sobredosis, un paciente recibió 150 mg/m² y el otro recibió 200 mg/m² como infusiones de 1 hora. Ambos pacientes experimentaron neutropenia severa, astenia leve, reacciones cutáneas, y parestesia leve, y se recuperaron sin incidente.

En ratones, se observó letalidad luego de dosis simples IV que fueron ≥ 154 mg/kg (cerca de 4.5 veces la dosis humana de 100 mg/m² sobre una base de mg/m²); neurotoxicidad asociada con parálisis, no extensión de las extremidades posteriores, y degeneración mielina se observó en ratones a 48 mg/kg (cerca de 1.5 veces la dosis humana de 100 mg/m² sobre una base de mg/m²). En ratas y ratones, la letalidad fue observada a una dosis de 20 mg/kg (comparable a la dosis humana recomendable sobre una base de mg/m²) y fue asociada con mitosis y necrosis de múltiples órganos.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01CD0

Grupo Farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antineoplásicos, Alcaloides de plantas y otros productos naturales, Taxanos

Mecanismo de acción:

Docetaxel es un agente antineoplásico que actúa interrumpiendo la red microtubular en células que son esenciales para funciones mitóticas e interface celular. Docetaxel se une a la tubulina libre y promueve el montaje de tubulina en microtúbulos estables mientras simultáneamente inhibe su desmontaje. Esto conduce a la producción de haces de microtúbulos sin función normal y a la estabilización de microtúbulos, que resultan en la inhibición de mitosis en las células. La unión de Docetaxel a microtúbulos no altera el número de protofilamentos en los microtúbulos unidos, una característica que difiere de la mayoría de venenos del huso actualmente en uso clínico.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción: La farmacocinética de docetaxel ha sido evaluada en pacientes con cáncer luego de la administración de 20 mg/m² a 115 mg/m² en estudios fase 1. El área bajo la curva (AUC) fue proporcional a la dosis luego de una dosis de 70 mg/m² a 115 mg/m² con tiempos de infusión de 1 a 2 horas. El perfil farmacocinético de Docetaxel es consistente con un modelo farmacocinético de tres compartimientos, con vidas medias para las fases α , β y γ de 4 min,

36 min y 11.1 horas respectivamente. La media de la eliminación total del cuerpo fue 21 L/h/m².

Distribución: El rápido declive inicial representa la distribución a los compartimientos periféricos y la fase tardía (terminal) es debida, en parte, a un eflujo relativamente lento de

docetaxel del compartimiento periférico. El volumen medio de distribución en estado estacionario fue 113 L. Estudios *in vitro* mostraron que docetaxel se une a proteínas en cerca de 94%, principalmente a α_1 -glicoproteína ácida, albúmina y lipoproteínas. En tres pacientes con cáncer, la unión *in vitro* a proteínas de plasma resultó ser aproximadamente 97%. Dexametasona no afecta la unión proteica de docetaxel.

Metabolismo: Los estudios de interacción *in vitro* de la droga revelaron que docetaxel es metabolizado por la isoenzima CYP3A4, y su metabolismo puede ser modificado por la administración concomitante de componentes que inducen, inhiben o son metabolizados por citocromo P450 3A4.

Eliminación: Un estudio de ^{14}C -docetaxel se llevó a cabo en tres pacientes con cáncer. Docetaxel fue eliminado tanto en la orina como en la heces luego de metabolismo oxidativo del grupo *tert*-butil éster, pero la excreción fecal fue la ruta de eliminación principal. En 7 días, la excreción urinaria y fecal representó aproximadamente 6% y 75% de la radioactividad administrada, respectivamente. Cerca del 80% de la radioactividad recuperada en las heces es excretada durante las primeras 48 horas como 1 metabolito mayor y 3 menores con muy pequeñas cantidades (menor a 8%) de la droga inalterada.

Efecto de la edad: Un análisis farmacocinético de la población fue llevado a cabo luego del tratamiento con docetaxel de 535 pacientes administrados con 100 mg/m². Los parámetros farmacocinéticos estimados por este análisis fueron muy cercanos a aquellos estimados a partir de estudios fase 1. Las farmacocinéticas de docetaxel no fueron influenciados por la edad.

Efecto del género: Los análisis farmacocinéticos de la población descritos anteriormente también indicaron que el género no influenció la farmacocinética de docetaxel.

Daño hepático: El análisis farmacocinético de la población descrito anteriormente indica que en pacientes con datos químicos clínicos sugerentes de daño hepático leve a moderado (AST y/o ALT > 1.5 veces ULN concomitante con fosfatasa alcalina > 2.5 veces ULN), la eliminación total del cuerpo fue disminuida en un promedio de 27%, resultando en un aumento de 38% en la exposición sistemática (AUC). Este promedio, sin embargo, incluye un rango sustancial y, al presente, no hay medidas que permitan recomendación para el ajuste de la dosis en tales pacientes. Los pacientes con anomalías combinadas de transaminasa y fosfatasa alcalina no deben ser tratados con docetaxel. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no han sido estudiados.

Efecto de la raza: La media de la depuración total corporal para pacientes japoneses dosificados en el rango de 10 mg/m² a 90 mg/m² fue similar a la de las poblaciones europeas/americanas administradas con 100 mg/m², sugiriendo diferencia no significativa en la eliminación de docetaxel en las dos poblaciones.

Efecto de Cetoconazol: El efecto de cetoconazol (un fuerte inhibidor de CYP3A4) sobre la farmacocinética de docetaxel fue investigado en 7 pacientes con cáncer. Los pacientes recibieron aleatoriamente tanto docetaxel (100 mg/m² intravenoso) solo o docetaxel (10 mg/m² intravenoso) en combinación con cetoconazol (200 mg en forma oral una vez al día por 3 días) en un diseño cruzado con un período de lavado de 3 semanas. Los resultados de este estudio indicaron que la dosis media de AUC normalizado de docetaxel fue incrementada 2.2 veces y su depuración fue reducida en un 49% cuando docetaxel fue co-administrado con cetoconazol.

Efecto de terapias de combinación:

Dexametasona: La depuración total del cuerpo de docetaxel no fue modificada por pre-tratamiento con dexametasona.

Cisplatino: La depuración de docetaxel en terapia de combinación con cisplatino fue similar a aquella previamente observada luego de la monoterapia con docetaxel. El perfil

farmacocinético de cisplatino en terapia de combinación con docetaxel fue similar a aquel observado con cisplatino solo.

Cisplatino y Fluorouracilo: La administración combinada de docetaxel, cisplatino y fluorouracilo en 12 pacientes con tumores sólidos no tuvo influencia en la farmacocinéticas de cada droga individual.

Prednisona: Un análisis farmacocinético de la población de datos de plasma de 40 pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-refractario indicó que la eliminación sistemática de docetaxel en combinación con prednisona es similar a aquella observada luego de la administración de docetaxel solo.

Ciclofosfamida y Doxorubicina: Un estudio fue conducido en 30 pacientes con cáncer de mama avanzado para determinar el potencial de las interacciones droga-droga entre docetaxel (75 mg/m²), doxorubicina (50 mg/m²), y ciclofosfamida (500 mg/m²) cuando se administraron en combinación. La co-administración de docetaxel no tuvo efecto en la farmacocinética de doxorubicina y ciclofosfamida cuando las tres drogas fueron administradas en combinación comparado con la co-administración de doxorubicina y ciclofosfamida solo. Además, doxorubicina y ciclofosfamida no tuvieron efecto en la depuración del plasma de docetaxel cuando las tres drogas fueron administradas en combinación comparada con los datos históricos para monoterapia de docetaxel.

ESTUDIOS CLÍNICOS:

Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico

La eficacia y seguridad de docetaxel han sido evaluadas en cáncer de mama localmente avanzado o metastásico luego del fallo de quimioterapia previa (régimenes conteniendo agente alquilante o regímenes conteniendo antraciclina).

Pruebas aleatorias:

En una prueba aleatoria, pacientes con un historial de tratamiento previo con régimen conteniendo antraciclina fueron asignados al tratamiento con docetaxel (100 mg/m² cada 3 semanas) o la combinación de mitomicina (12mg/m² cada 6 semanas) y vinblastina (6 mg/m² cada 3 semanas). 203 pacientes fueron asignados al azar a docetaxel y 189 al brazo comparador. La mayoría de los pacientes habían recibido quimioterapia previa para enfermedad metastásica; sólo 27 pacientes en el brazo de docetaxel y 33 pacientes en el brazo comparador entraron en el estudio luego de la recaída seguida de la terapia adyuvante. Tres cuartos de los pacientes tenían metástasis visceral medible. El criterio de valoración primario fue el tiempo hasta la progresión. La siguiente tabla resume los resultados del estudio (Ver Tabla 1).

Tabla 1 – Eficacia de Docetaxel en el tratamiento de Pacientes de cáncer de mama previamente tratados con un régimen conteniendo antraciclina (análisis de la intención de tratar).

Parámetro de eficacia	Docetaxel (n=203)	Mitomicina/Vinblastina	Valor p
Supervivencia	11.4 meses	8.7 meses	p = 0.01
Tasa de riesgo*, Mortalidad (Docetaxel: Control)	0.73		
Mediana de tiempo	4.3 meses	2.5 meses	

Tasa de riesgo*, Mortalidad (Docetaxel: Control)	0.75		
Tasa de respuesta	28.1%	9.5%	p<0.0001
Tasa de respuesta	3.4%	1.6%	

*para la tasa de riesgo, un valor menor a 1.00 favorece a Docetaxel.

En una segunda prueba aleatoria, los pacientes previamente tratados con un régimen conteniendo alquilante fueron asignados al tratamiento con Docetaxel (100 mg/m²) o Doxorubicina (75 mg/m²) cada 3 semanas. 161 pacientes fueron asignados al azar a Docetaxel y 165 a Doxorubicina. Aproximadamente una mitad de los pacientes habían recibido quimioterapia previa para enfermedad metastásica, y la mitad entró el estudio luego de la recaída seguida de la terapia adyuvante. Tres cuartos de los pacientes tenían metástasis visceral medible. El criterio de valoración primario fue el tiempo hasta la progresión. Los resultados del estudio se resumen en la tabla debajo (Ver Tabla 2).

Tabla 2 – Eficacia de Docetaxel en el tratamiento de cáncer de mama en pacientes previamente tratados con un régimen conteniendo alquilante (análisis de la intención de tratar).

Parámetro de eficacia	Docetaxel	Doxorubicina	Valor p
Supervivencia	14.7 meses	14.3 meses	p = 0.39
Tasa de riesgo*, Mortalidad (Docetaxel: Control)	0.89		
Mediana de tiempo hasta la	6.5 meses	5.3 meses	p = 0.004
Tasa de riesgo*, Mortalidad (Docetaxel: Control)	0.93		
Tasa de respuesta general	45.3%	29.7%	p=0.004

*para la tasa de riesgo, un valor menos a 1.00 favorece a Docetaxel.

En otro ensayo abierto aleatorio multi-céntrico (TAX313), en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado que progresaron o reincidieron luego de un régimen de quimioterapia previa, 527 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir monoterapia de docetaxel 60 mg/m² (n = 151), 75 mg/m² (n = 188) o 100 mg/m² (n = 188). En esta prueba, 94% de los pacientes tenía enfermedad metastásica y 79% habían recibido terapia previa de antraciclina. La tasa de respuesta fue el criterio de valoración primario. Las tasas de respuesta incrementaron con la dosis de docetaxel: 19.9% para el

grupo de 60 mg/m² comparado con 22.3% para el grupo de 75 mg/m² y 29.8% para el de 100 mg/m²; la comparación de pares entre grupos de 60 mg/m² y 100 mg/m² fue estadísticamente significativa, (p = 0.037).

Estudios de brazo simple

Docetaxel de una dosis a 100 mg/m² fue estudiado en seis estudios de brazo simple involucrando un total de 309 pacientes con cáncer de mama metastásico en los cuales la quimioterapia previa había fracasado. Entre estos, 190 pacientes tenían cáncer de mama resistente a antraciclina, definido como progresión durante un régimen de quimioterapia conteniendo antraciclina para enfermedad metastásica, o recaída durante un régimen adyuvante conteniendo antraciclina. En pacientes resistentes a antraciclina, la tasa de respuesta general fue 37.9% (72/190; IC 95%: 31.0-44.8) y la tasa de respuesta completa fue 2.1%.

Docetaxel fue también estudiado en tres estudios Japoneses de brazo simple a una dosis de 60 mg/m², en 174 pacientes que habían recibido quimioterapia previa para cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Entre 26 pacientes cuya mejor respuesta a una antraciclina ha sido la progresión, la tasa de respuesta fue 34.6% (IC 95%: 17.2-55.7), similar a la tasa de respuesta en estudios de brazo simple de 100 mg/m².

Tratamiento adyuvante de cáncer de mama

Una prueba aleatoria abierta multi-céntrica (TAX316) evaluó la eficacia y seguridad de docetaxel para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama con ganglios axilares positivos y sin evidencia de enfermedad metastásica distante. Luego de la estratificación de acuerdo al número de ganglios linfáticos positivos (1-3, 4+), 1491 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir tanto docetaxel 75 mg/m² administrado 1 hora después de doxorubicina 50 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m² (brazo TAC), o doxorubicina 50 mg/m² seguido por fluorouracilo 500 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m² (brazo FAC). Ambos regímenes fueron administrados cada 3 semanas por 6 ciclos. Docetaxel fue administrado como una infusión de 1 hora; todas las otras drogas fueron administradas como bolo IV en el día 1. En ambos brazos, luego del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con estrógeno positivo y/o receptores de progesterona recibieron 20 mg de tamoxifeno diarios por hasta 5 años. La terapia de radiación adyuvante fue prescrita de acuerdo a las guías establecidas en las instituciones participantes y fue administrada al 69% de los pacientes que recibieron TAC y 72% de los pacientes que recibieron FAC.

Los resultados de un segundo análisis intermedio (mediana de seguimiento de 55 meses) son como sigue: En el estudio TAX 316, el TAC de régimen de combinación conteniendo docetaxel mostró significativamente mayor supervivencia libre de enfermedad (DFS) que FAC (tasa de peligro = 0.74; IC 95% dos caras = 0.60, 0.92, log rank estratificada p=0.0047). El criterio de valoración primario, supervivencia libre de enfermedad, incluyó recurrencias locales y distantes, cáncer de mama contralateral y muertes por cualquier causa. La reducción general en el riesgo de recaída fue 25.7% para pacientes tratados con TAC.

En el momento de este análisis intermedio, basado en 219 muertes, la supervivencia promedio fue mayor para TAC que para FAC (tasa de peligro = 0.69, IC 95% 2 caras = 0.53, 0.90). Habrá más análisis en el momento en que los datos de supervivencia maduren.

La siguiente tabla describe los resultados de análisis de subgrupos para Supervivencia libre de enfermedad (DFS) y Supervivencia promedio (OS) (ver Tabla 3).

Tabla 3 – Análisis de subconjunto – Estudio de cáncer de mama adyuvante.

		Supervivencia libre de enfermedad		Supervivencia promedio	
Subconjunto del paciente	Número de pacientes	Tasa de peligro*		Tasa de peligro*	
Nro. de ganglios positivos					
General					
Estado del receptor					

*una tasa de peligro de menos de 1 indica que TAC está asociada con una mayor supervivencia libre de enfermedad o supervivencia promedio comparado con FAC.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

La eficacia y seguridad de docetaxel ha sido evaluada en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas irsecable localmente avanzado o metastásico, cuya enfermedad ha fracasado a la quimioterapia previa con platino o en pacientes sin quimioterapia previa.

Monoterapia con Docetaxel para NSCLC previamente tratada con quimioterapia con platino
 Dos pruebas aleatorias, controladas establecieron que una dosis de docetaxel de 75 mg/m² fue tolerable y produjo un resultado favorable en pacientes previamente tratados con quimioterapia con platino (ver debajo). Docetaxel a una dosis de 100 mg/m², sin embargo, fue asociado con una toxicidad hematológica inaceptable, infecciones, y mortalidad relacionada al tratamiento y esta dosis no debe ser utilizada.

Una prueba (TAX317), asignó aleatoriamente a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, con un historial de quimioterapia con platino previa, sin historial de exposición a taxano, y con un estado de rendimiento ECOG ≤ 2 a Docetaxel o la mejor terapia de apoyo. El criterio de valoración primario del estudio fue la supervivencia. Los pacientes fueron inicialmente asignados aleatoriamente a docetaxel 100 mg/m² o el mejor cuidado de apoyo, pero muertes tóxicas tempranas a esta dosis condujeron a una reducción de dosis a docetaxel 75 mg/m². Un total de 104 pacientes fueron asignados aleatoriamente en este estudio corregido tanto para docetaxel 75 mg/m² o el mejor cuidado de apoyo.

En una segunda prueba aleatoria (TAX320), 373 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, un historial de quimioterapia con platino previa, y un estado de rendimiento ECOG ≤ 2 fueron aleatoriamente asignados a docetaxel 75 mg/m², docetaxel 100 mg/m² y un tratamiento en el cual el investigador elige tanto Vinorelbina 30 mg/m² en los días 1, 8 y 15 repetido cada 3 semanas o infosfamida 2 g/m² loa días 1-3 repetido cada 3 semanas. Cuarenta por ciento de los pacientes en este estudio tenía un historial de exposición previa a paclitaxel. El criterio de valoración primario fue la supervivencia en ambas pruebas. Los datos de eficacia para el brazo de docetaxel 75 mg/m² y los brazos comparadores se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4 – Eficacia de Docetaxel en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas previamente tratados regímenes de quimioterapia con platino (Análisis de la intención de tratar).

	TAX317		TAX320	
	Docetaxel 75 mh/m ²	Mejor cuidado de apoyo/75	Docetaxel 75 mh/m ²	Control (V/I*) N=123
Supervivencia promedio Prueba de	p = 0.01		p = 0.13	
Tasa de riesgo ⁱⁱⁱ Mortalidad	0.56 (0.35, 0.88)		0.82 (0.63, 1.06)	
Mediana de la	7.5 meses** (5.5, 12.8)	4.6 meses (3.7, 6.1)	5.7 meses (5.1, 7.1)	5.6 meses (4.4, 7.9)
% Supervivencia de 1 año	37%** ⁱ	12% (2, 22)	30%* ⁱ	20% (13, 27)
Tiempo hasta la progresión	12.3 semanas**	7.0 semanas (6.0, 9.3)	8.3 semanas (7.0, 11.7)	7.6 semanas (6.7, 10.1)
Tasa de respuesta	5.5% (1.1, 15.1)	No aplica	5.7% (2.3, 11.3)	0.8% (0.0, 4.5)

*Vinorelbina/Isofosfamida

*p≤0.05; ⁱ no corregido para múltiples comparaciones, ⁱⁱⁱ un valor menor a 1.00 favorece a Docetaxel

Sólo una de las dos pruebas (TAX317) mostró un efecto claro en la supervivencia, el criterio de valoración primario; la prueba también mostró un aumento de la tasa de supervivencia hasta un año. En el segundo estudio (TAX320) la tasa de supervivencia a un año favoreció a Docetaxel 75 mg/m²

Los pacientes tratados con Docetaxel a una dosis de 75 mg/m² no experimentaron deterioro en el estado del rendimiento y peso corporal relativo a los brazos comparadores utilizados en estas pruebas.

Terapia de combinación con Docetaxel para NSCLC sin quimioterapia previa

En una prueba aleatoriamente controlada (TAX326), 1218 pacientes con grado IIIB o IV irresecable de NSCLC y sin quimioterapia previa fueron asignados aleatoriamente para recibir uno de tres tratamientos: Docetaxel 75 mg/m² como infusión de 1 hora seguido inmediatamente por cisplatino 75 mg/m² a lo largo de 30-60 minutos cada 3 semanas; vinorelbina 25 mg/m² administrada a lo largo de 6-10 minutos en los días 1, 8, 15, 22 seguido por cisplatino 100 mg/m² administrado en el día 1 de ciclos repetidos cada 4 semanas; o una combinación de docetaxel y carboplatino.

El criterio de valoración primario de eficacia fue la supervivencia promedio. El tratamiento con docetaxel+cisplatino no resultó en una supervivencia estadísticamente significativamente superior comparado con vinorelbina+cisplatino (ver tabla debajo). El intervalo de confianza de 95% de la tasa de peligro (ajustada por análisis intermedio y múltiples comparaciones) muestra que la adición de docetaxel a cisplatino proporciona un resultado que varía de una supervivencia inferior de 6% a una superior de 26% comparado con la adición de vinorelbina a cisplatino. Los resultados de un análisis estadístico posterior mostraron que al menos (el límite inferior del intervalo de confianza del 95%) 62% del efecto de supervivencia conocido de vinorelbina cuando se agrega a cisplatino (cerca de un incremento de 2 meses en la mediana de la supervivencia; Wozniak et al. JCO, 1998) fue mantenido. Los datos de eficacia para el brazo de docetaxel + cisplatino y el brazo comparador se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5 – Análisis de la supervivencia de Docetaxel en terapia de combinación para NSCLC sin quimioterapia previa

Comparación	Docetaxel+Cisplatino n=408	Vinorelbina+Cisplatino n=405
Estimación Kaplan-Meier de la mediana de la supervivencia	10.9 meses	10.0 meses
Valor p ^a	0.122	
Tasa de peligro estimada ^b	0.88	
IC 95% ajustado ^c	(0.74-1.06)	

^a De la prueba de superioridad (log rank estratificado) comparando Docetaxel+cisplatino con vinorelbina+cisplatino.

^b Tasa de peligro de docetaxel+cisplatino vs. vinorelbina+cisplatino. Una tasa de peligro menor a 1 indica que docetaxel+cisplatino está asociado con una mayor supervivencia.

^c Ajustado para análisis intermedio y múltiples comparaciones.

La segunda comparación en el estudio, vinorelbina+cisplatino versus docetaxel+carboplatino, no demostró una supervivencia superior asociada con el brazo de docetaxel (estimación Kaplan-Meier de la mediana de la supervivencia fue 9.1 meses para docetaxel+carboplatino comparado con 10.0 meses en el brazo de vinorelbina+cisplatino) y el brazo docetaxel+carboplatino no demostró preservación de al menos 50% del efecto de supervivencia de vinorelbina agregada a cisplatino. Los criterios de valoración secundarios evaluados en la prueba incluyeron respuesta objetiva y tiempo para la progresión. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre docetaxel+cisplatino y vinorelbina+cisplatino con respecto a la respuesta objetiva y tiempo para la progresión (ver Tabla 6).

Tabla 6 – Análisis de respuesta y TTP de Docetaxel en terapia de combinación para NSCLC sin quimioterapia previa

Criterio de valoración	Docetaxel+Cisplatino	Vinorelbina+Cisplatino	Valor p
Tasa de respuesta	31.6%	24.4%	No significativo
Mediana del tiempo para la progresión ^b	21.4 semanas	22.1 semanas	No significativo

^a Ajustada para múltiples comparaciones

^b Estimación Kaplan-Meier

Cáncer de próstata refractario hormonal

La seguridad y eficacia de docetaxel en combinación con prednisona en pacientes con cáncer de próstata metastásico andrógeno independiente (refractario hormonal) fueron

evaluados en una prueba aleatoria multi-céntrica de control activo. Un total de 1006 pacientes con Estado de Rendimiento Karnofsky (KPS) ≥ 60 fueron asignados aleatoriamente a los siguientes grupos de tratamiento:

Docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas por 10 ciclos.

Docetaxel 30 mg/m² administrado semanalmente por las primeras 5 semanas en un ciclo de 6 semanas por 5 ciclos.

Mitoxantrona 12 mg/m² cada 3 semanas por 10 ciclos.

Los 3 regímenes fueron administrados en combinación con prednisona 5 mg dos veces al día, continuamente.

En el brazo de docetaxel cada 3 semanas, un beneficio de la supervivencia promedio estadísticamente significativa fue demostrado comparado con mitoxantrona. En el brazo semanal de docetaxel, no se demostró un beneficio de la supervivencia promedio comparado con el brazo de control de mitoxantrona. Los resultados de eficacia para el brazo de docetaxel cada 3 semanas versus el brazo de control se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7 – Eficacia de Docetaxel en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata andrógeno independiente (refractario hormonal) metastásico (Análisis de la intención de tratar).

	Docetaxel+Prednisona cada 3 semanas	Mitoxantrona+Prednisona cada 3 semanas
Número de pacientes	335	337
Mediana de la supervivencia (meses)	18.9 (17.0-21.2)	16.5 (14.4-18.6)
IC 95%	0.761 (0.619-0.936)	--
	0.0094	--

*Prueba log rank estratificada. Umbral para significancia estadística = 0.0175 debido a 3 brazos.

Adenocarcinoma gástrico

Una prueba multicéntrica, abierta, aleatoria, fue conducida para evaluar la seguridad y eficacia de docetaxel para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no han recibido quimioterapia previa para enfermedad avanzada. Un total de 445 pacientes con KPS > 70 fueron tratados tanto con docetaxel (T) (75 mg/m² en el día 1) en combinación con cisplatino (C) (75 mg/m² en el día 1) y fluorouracilo (F) (750 mg/m² por día por 5 días) o cisplatino (100 mg/m² en el día 1) y fluorouracilo (1000 mg/m² por día por 5 días). La longitud de un ciclo de tratamiento fue 3 semanas para el brazo TFC y 4 semanas para el brazo CF. Las características demográficas fueron balanceadas entre los dos brazos del tratamiento. La mediana de la edad fue 55 años, 71% era hombres, 71% eran caucásicos, 24% tenían 65 años de edad o más, 19% tenían una cirugía curativa previa y 12% tenían cirugía paliativa. La mediana del número de ciclos administrados por paciente fue 6 (con un rango de 1-16) para el brazo TCF comparado con 4 (con un rango de 1-12) para el brazo CF. El tiempo para la progresión (TTP) fue el criterio de valoración primario y fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa dentro de 12 semanas de la última evaluación de tumor evaluable o dentro de 12 semanas de la primer infusión de drogas de estudio para evaluación de pacientes con

tumor no evaluable luego de la aleatorización. La tasa de peligro (HR) para TTP fue 1.47 (CF/TCF, IC 95%: 1.19-1.83) con TTP significativamente mayor ($p=0.0004$) en el brazo TCF. Aproximadamente 75% de los pacientes murieron al momento de este análisis. La supervivencia promedio fue significativamente mayor ($p=0.0201$) en el brazo TCF con un HR de 1.29 (IC 95%: 1.04-1.61). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8 – Eficacia de Docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico

Criterio de valoración	TCF	CF
Mediana de TTP (meses) (IC 95%)	5.6 (4.86-5.91)	3.7 (3.45-4.47)
Tasa de peligro [†]	0.68 (0.55-0.84)	
	0.0004	
Mediana de supervivencia (meses) (IC 95%)	9.2 (8.38-10.59)	8.6 (7.16-9.46)
Tasa de peligro [†]	0.77 (0.62-0.96)	
	0.0201	
Tasa de respuesta general (CR+PR) (%)	36.7	25.4
Valor p	0.0106	

* Prueba log rank no estratificado

[†] Para la tasa de peligro (CF/TCF), valores mayores a 1.00 favorece al brazo de Docetaxel.

Los análisis de subgrupos fueron consistentes con los resultados generales a través de la edad, género y raza.

Cáncer de cabeza y cuello

Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de células de la cabeza y cuello (SCCHN) fueron evaluadas en una prueba multi- céntrica, abierta, aleatoria (TAX323). En este estudio, 358 pacientes con SCCHN inoperable localmente avanzado, y estado de rendimiento OMS 0 o 1, fueron asignados aleatoriamente a uno de dos brazos de tratamiento. Los pacientes en el brazo de docetaxel recibieron docetaxel 75 mg/m² seguido por cisplatino (P) 75 mg/m² en el día 1, seguido por fluorouracilo (F) 750 mg/m² por día como infusión continua en los días 1-5. Los ciclos fueron repetidos cada 3 semanas por 4 ciclos. Los pacientes cuya enfermedad no progresó recibieron radioterapia (RT) de acuerdo a las guías institucionales (TPF/RT). Los pacientes en el brazo comparador recibieron cisplatino (P) 100 mg/m² en el día 1, seguido por fluorouracilo (F) 1000 mg/m²/día como infusión continua en los días 1-5. Los ciclos fueron repetidos cada 3 semanas por 4 ciclos. Los pacientes cuya enfermedad no progresó recibieron RT de acuerdo a las guías institucionales (PF/RT). Al final de la quimioterapia, con un mínimo intervalo de 4 semanas y un máximo intervalo de 7 semanas, los pacientes cuya enfermedad no progresó recibieron radioterapia (RT) de acuerdo a las guías institucionales. Terapia locorregional con radiación fue administrada tanto con un régimen de fracción convencional (1.8 Gy-2.0 Gy una vez al día, 5 días por semana para

una dosis total de 66 a 70 Gy) o con un régimen acelerado/hiperfraccionado (dos veces al día, con un intervalo interfacción mínimo de 6 horas, 5 días por semana, para una dosis total de 70 a 74 Gy, respectivamente). La resección quirúrgica fue permitida luego de quimioterapia, antes o después de radioterapia.

El criterio de valoración primario en este estudio, supervivencia libre de progresión (PFS), fue significativamente mayor en el brazo TPF comparado con el brazo PF, $p=0.0077$ (mediana de PFS: 11.4 vs 8.3 meses respectivamente) con un tiempo mediano de seguimiento general de 33.7 meses. La supervivencia mediana general con un seguimiento mediano de 51.2 meses fue también significativamente mayor a favor del brazo TPF comparado con el brazo PF (mediana de OS: 18.6 vs. 14.2 meses respectivamente). Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9 – Eficacia de Docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con SCCHN inoperable localmente avanzado (análisis de la intención de tratar)

CRITERIO DE VALORACIÓN	Docetaxel + Cisplatino + Fluorouracilo	Cisplatino + Fluorouracilo n=181
Mediana de supervivencia libre de progresión (meses)	11.4 (10.1-14.0)	8.3 (7.4-9.1)
Tasa de riesgo ajustada (IC 95%)	0.71 (0.56-0.91)	
Mediana de supervivencia (meses) (IC 95%)	18.6 (15.7-21.0)	14.2 (11.5-18.7)
Tasa de peligro (IC 95%)	0.71 (0.56-0.90)	
Mejor respuesta general (CR+PR) a la quimioterapia	67.8 (60.4-	53.6 (46.0-
Valor p**	0.006	
Mejor respuesta general (CR+PR) al tratamiento de estudio [quimioterapia ± radioterapia]	72.3 (65.1-	58.6 (51.0-
Valor p**	0.006	

Una tasa de peligro menor a 1 favorece a Docetaxel+Cisplatino+Fluorouracilo

* Prueba log rank estratificado basado en el sitio de tumor primario

** Prueba log rank estratificado no ajustada para múltiples comparaciones

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

Quimioterapia de inducción seguida por quimio radioterapia (TAX324)

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con SCCHN localmente avanzado (irreseccable, baja cura quirúrgica, o preservación de órganos) fueron evaluadas en una prueba aleatoria multicéntrica abierta (TAX324). En este estudio, 501 pacientes con SCCHN localmente avanzado, y un estado de rendimiento OMS de 0 o 1 fueron asignados aleatoriamente a uno de dos brazos de tratamiento. Los pacientes en el brazo de docetaxel recibieron docetaxel (T) 75 mg/m² por infusión

intravenosa en el día 1 seguido por cisplatino (P) 100 mg/m² administrado como una infusión intravenosa de 30 minutos a tres horas, seguido por la infusión continua intravenosa de fluorouracilo (F) 1000 mg/m²/día desde el día al día 4. Los ciclos fueron repetidos cada 3 semanas por 3 ciclos. Los pacientes en el brazo comparador recibieron cisplatino (P) 100 mg/m² como una infusión intravenosa de 30 minutos a tres horas en el día 1 seguida de la infusión intravenosa continua de fluorouracilo (F) 1000 mg/m²/día desde el día 1 hasta el día 5. Los ciclos fueron repetidos cada 3 semanas por 3 ciclos.

Todos los pacientes en ambos brazos de tratamiento que no tuvieron enfermedad progresiva debían recibir 7 semanas de quimiorradioterapia (CRT) luego de la quimioterapia de inducción 3 a 8 semanas después del comienzo del último ciclo. Durante la radioterapia, se administró carboplatino (AUC 1.5) semanalmente como infusión intravenosa de una hora por un máximo de 7 dosis. La radiación fue administrada con equipamiento de megavoltaje utilizando un fraccionamiento diario (2 Gy por día, 5 días por semana por 7 semanas para una dosis total de 70-72 Gy). La cirugía en el sitio primario de la enfermedad y/o cuello puede ser considerada podría ser considerada en cualquier momento luego de la finalización de CRT. El criterio de valoración primario, supervivencia promedio (OS), fue significativamente mayor (prueba log rank, p=0.0058) con el régimen conteniendo docetaxel comparado con PF [mediana de OS:

70.6 versus 30.1 meses respectivamente, tasa de peligro (HR) = 0.70, intervalo de confianza 95% (IC) = 0.54 – 0.90]. Los resultados de supervivencia promedio se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10 – Eficacia de Docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con SCCHN localmente avanzado (análisis de la intención de tratar)

CRITERIO DE VALORACIÓN	Docetaxel + Cisplatino + Fluorouracilo	Cisplatino + Fluorouracilo n=246
Mediana de la supervivencia promedio (meses)	70.6 (49.0-NE)	30.1 (20.9-51.5)
Tasa de peligro: (IC)	0.70 (0.54-0.90) 0.0058	

Una tasa de peligro menor a 1 favorece a Docetaxel+cisplatino+fluorouracilo

* Prueba log rank no ajustado

NE – no estimable

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 18 de agosto de 2022.