

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Docefrez 20 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon unidoză de pulbere conține docetaxel (anhidru) 20 mg.
După reconstituire, 1 ml de concentrat conține docetaxel 24 mg.

Excipienți: solventul conține 35,4% (m/m) etanol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere albă liofilizată.

Solventul este o soluție vâscoasă, limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer mamar

Docefrez este indicat, în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă, pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu:

- cancer mamar operabil, cu ganglioni pozitivi
- cancer mamar operabil, cu ganglioni negativi.

Pentru pacientele cu cancer mamar operabil, cu ganglioni negativi, tratamentul adjuvant trebuie limitat la pacientele care pot beneficia de chimioterapie, în conformitate cu criteriile stabilite la nivel internațional pentru tratamentul de primă intenție al cancerului mamar precoce (vezi pct. 5.1).

Docefrez este indicat, în asociere cu doxorubicină, pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, care nu au primit anterior tratament citotoxic pentru această afecțiune.

Docefrez este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul tratamentului citotoxic. Chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus o antraciclină sau un agent alchilant.

Docefrez este indicat, în asociere cu trastuzumab, pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar metastazat ale căror tumori exprimă în exces HER2 și care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

Docefrez este indicat, în asociere cu capecitabină, pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei citotoxice. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclină.

Cancer bronhopulmonar altul decât cu celule mici

Docefrez este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar altul decât cu celule micie avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei prealabile.

Docefrez este indicat, în asociere cu cisplatină, pentru tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar altul decât cu celule micie nerezecabil, avansat loco-regional sau metastazat, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune.

Cancer de prostată

Docetaxel este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienților cu cancer de prostată metastazat, hormono-rezistent.

Adenocarcinom gastric

Docetaxel este indicat, în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil, pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastroesofagiene, care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

Cancer al capului și gâtului

Docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil este indicat pentru tratamentul de inducție al pacienților cu carcinom scuamocelular al capului și gâtului avansat loco-regional.

4.2 Doze și mod de administrare

Utilizarea docetaxel trebuie efectuată numai în unități specializate în administrarea chimioterapiei citotoxice și numai sub supravegherea unui medic calificat în administrarea chimioterapiei antineoplazice (vezi pct. 6.6).

Doza recomandată

Pentru cancerul mamar, cancerul bronhopulmonar non-microcelular, cancerul gastric și cancerul capului și gâtului, începând cu o zi înainte de administrarea docetaxelului, dacă nu există contraindicații, se poate utiliza o premedicație cu un corticosteroid pe cale orală, cum este dexametazonă 16 mg pe zi (de exemplu, 8 mg de 2 ori pe zi) timp de 3 zile (vezi pct. 4.4). Profilactic se pot utiliza G-CSF pentru reducerea riscului de hemotoxicitate.

Pentru cancerul de prostată, datorită utilizării concomitente de prednison sau prednisolon, regimul de premedicație recomandat este cu 8 mg dexametazonă pe cale orală la 12 ore, 3 ore și 1 oră înainte de perfuzia cu docetaxel (vezi pct. 4.4).

Docetaxelul se administrează sub formă de perfuzie cu durată de o oră o dată la 3 săptămâni.

Cancer mamar

Pentru tratamentul adjuvant al cancerului mamar operabil, cu și fără interesare ganglionară, doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m² administrat la o oră după administrarea de doxorubicină 50 mg/m² și ciclofosamidă 500 mg/m² o dată la 3 săptămâni, timp de 6 cicluri (schema de tratament TAC) (a se vedea, de asemenea, Ajustarea dozelor în timpul tratamentului).

Pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, doza recomandată de docetaxel în monoterapie este de 100 mg/m². Pentru tratamentul de primă linie, docetaxelul în doză de 75 mg/m² se asociază cu doxorubicină (50 mg/m²).

Doza de docetaxel recomandată în asociere cu trastuzumab este de 100 mg/m² o dată la trei săptămâni, cu trastuzumab administrat săptămânal. În studiul pivot, perfuzia inițială de docetaxel a început în ziua imediat următoare primei doze de trastuzumab. Dozele următoare de docetaxel au fost administrate imediat după terminarea perfuziei cu trastuzumab, dacă doza precedentă de trastuzumab a fost bine tolerată. Pentru dozele și modul de administrare ale trastuzumab, a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului.

În asociere cu capecitabină, doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² o dată la trei săptămâni asociat cu capecitabină în doză de 1250 mg/m² de două ori pe zi (în interval de 30 de minute după masă) timp de 2 săptămâni, urmate de o perioadă de pauză de 1 săptămână. Pentru calculul dozei de capecitabină în funcție de suprafața corporală, a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.

Cancer bronhopulmonar non-microcelular

La pacienții cu cancer bronhopulmonar non-microcelular, netratați anterior cu chimioterapice, regimul de dozaj recomandat este docetaxel 75 mg/m², urmat imediat de cisplatină 75 mg/m² timp de 30-60 minute. Pentru tratamentul după eșecul chimioterapiei anterioare cu compuși de platină, doza recomandată este de 75 mg/m² în monoterapie.

Cancer de prostată

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m². Se administrează continuu prednison sau prednisolon 5 mg de două ori pe zi, pe cale orală (vezi pct. 5.1).

Adenocarcinom gastric

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² sub formă de perfuzie cu durata de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m² sub formă de perfuzie cu durata de 1 până la 3 ore (ambele numai în prima zi), urmate de 5-fluorouracil 750 mg/m² pe zi, administrat în perfuzie continuă cu durata de 24 ore timp de 5 zile, începând de la sfârșitul perfuziei cu cisplatină. Tratamentul se repetă o dată la trei săptămâni. Pacienții trebuie să primească premedicație cu antiemetice și hidratare adecvată pentru administrarea cisplatinei. Trebuie să se utilizeze profilactic G-CSF pentru reducerea riscului de hemotoxicitate (a se vedea, de asemenea, Ajustarea dozelor în timpul tratamentului).

Cancer al capului și gâtului

Pacienții trebuie să primească premedicație cu antiemetice și hidratare adecvată (înainte de și după administrarea de cisplatină). Profilactic, poate fi utilizat G-CSF pentru a diminua riscul hemotoxicității. Toți pacienții din ramura cu docetaxel a studiilor TAX 323 și TAX 324 au primit antibioterapie profilactică.

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)
Pentru tratamentul de inducție al carcinomului scuamocelular avansat loco-regional, inoperabil, al capului și gâtului (CCSCG), doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m² sub formă de perfuzie cu durata de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m² timp de 1 oră, în prima zi, urmate de 5-fluorouracil sub formă de perfuzie continuă cu 750 mg/m² pe zi timp de cinci zile. Acest regim terapeutic se administrează la fiecare 3 săptămâni timp de 4 cicluri. După chimioterapie, pacienții trebuie să urmeze radioterapie.
- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX324)
Pentru tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom scuamocelular avansat loco-regional (tehnic nerezecabil, vindecare chirurgicală puțin probabilă și ținând păstrarea organului), al capului și gâtului (CCSCG), doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră în ziua 1, urmată de cisplatină 100 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil 1000 mg/m² pe zi sub formă de perfuzie continuă din ziua 1 până în ziua 4. Acest regim terapeutic se administrează la fiecare 3 săptămâni timp de 3 cicluri. După chimioterapie, pacienții trebuie să primească chimioradioterapie.

Pentru modificarea dozelor de cisplatină și 5-fluorouracil, a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

Aspecte generale

Docetaxelul trebuie administrat când numărul neutrofilelor este > 1500 /mm³. La pacienții care în timpul tratamentului cu docetaxel au avut neutropenie febrilă, numărul de neutrofile < 500 /mm³ timp de mai mult de o săptămână, reacții cutanate severe sau cumulative sau neuropatie periferică severă, doza de docetaxel trebuie redusă de la 100 mg/m² la 75 mg/m² și/sau de la 75 la 60 mg/m². Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacții la doza de 60 mg/m², tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

Tratament adjuvant pentru cancerul mamar

Trebuie luată în considerare profilaxia primară cu G-CSF în cazul pacientelor la care se administrează tratament adjuvant cu docetaxel, doxorubicină și ciclofosfamidă (TAC) pentru cancer mamar. La pacientele care prezintă neutropenie febrilă și/sau infecție neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă la 60 mg/m² în toate ciclurile următoare (vezi pct. 4.4 și 4.8). La pacientele care au stomatită de gradul 3 sau 4, trebuie redusă doza de docetaxel la 60 mg/m².

In asociere cu cisplatină

La pacienții cărora li se stabilește doza inițială de docetaxel la 75 mg/m² în asociere cu cisplatină și a căror valoare minimă a numărului de trombocite în timpul ciclului anterior de tratament este < 25000 /mm³, la pacienții care au neutropenie febrilă sau la pacienții cu fenomene toxice non- hematologice grave, doza de docetaxel în ciclurile următoare trebuie redusă la 65 mg/m². Pentru ajustarea dozelor de cisplatină, a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

In asociere cu capecitabină

- Pentru modificarea dozelor de capecitabină, a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.
- La pacienții care dezvoltă pentru prima dată toxicitate de gradul 2 care persistă până la ciclul următor de docetaxel/capecitabină, tratamentul se amână până la reducerea toxicității la gradul 0-1 și se reia cu 100% din doza inițială.
- La pacienții care dezvoltă pentru a doua oară toxicitate de gradul 2 sau pentru prima oară toxicitate de gradul 3, în orice moment al ciclului terapeutic, tratamentul se amână până la reducerea toxicității la gradul 0 - 1, iar apoi se reia cu docetaxel 55 mg/m².
- Pentru orice altă toxicitate dezvoltată ulterior sau pentru orice toxicitate de gradul 4, tratamentul cu docetaxel se întrerupe definitiv.

Pentru ajustarea dozelor de trastuzumab, a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab.

In asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

Dacă în pofida utilizării de G-CSF survine un episod de neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m². Dacă survin episoade ulterioare de neutropenie complicată, doza de docetaxel trebuie redusă de la 60 la 45 mg/m². În caz de trombocitopenie de grad 4, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m². Pacienții nu trebuie retratați cu cicluri ulterioare de docetaxel până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare > 1500 /mm³, iar numărul trombocitelor la o valoare > 100 000 /mm³. Dacă aceste fenomene toxice persistă, tratamentul se întrerupe definitiv (vezi pct. 4.4).

Modificările de doză recomandate în caz de toxicitate gastrointestinală la pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (5-FU):

Toxicitate	Ajustarea dozei
Diaree de gradul 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: se reduce apoi doza de docetaxel cu 20%.
Diaree de gradul 4	Primul episod: se reduc dozele de docetaxel și 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă a tratamentului.
Stomatită/mucozită de gradul 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru toate ciclurile ulterioare. Al treilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.
Stomatită/mucozită de gradul 4	Primul episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru toate ciclurile ulterioare. Al doilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.

Pentru ajustarea dozelor de cisplatină și 5-fluorouracil, a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

În studiile CCSCG pivot la pacienții care au prezentat neutropenie complicată (incluzând neutropenie prelungită, neutropenie febrilă sau infecție), s-a recomandat să se utilizeze G-CSF pentru a asigura o acoperire profilactică (de exemplu, zilele 6-15) în toate ciclurile următoare.

Grupe speciale de populație:

Pacienți cu insuficiență hepatică

Pe baza datelor de farmacocinetică obținute după administrarea de docetaxel 100 mg/m² în monoterapie, la pacienții care prezintă creșteri atât ale transaminazelor (ALT și/sau AST) de peste 1,5 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale (LSVN), cât și ale fosfatazei alcaline de peste 2,5 ori mai mari decât LSVN, doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienții cu bilirubinemie > LSVN și/sau ALT și AST > 3,5 ori LSVN, asociate cu valori ale fosfatazei alcaline > 6 ori LSVN, nu se pot face recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul se va administra numai dacă este strict indicat. În studiul clinic pivot, în care s-a asociat cisplatină și 5-fluorouracil pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric, au fost excluși pacienții cu ALT și/sau AST > 1,5 ori LSVN asociate cu fosfatază alcalină > 2,5 ori LSVN și bilirubină > 1 ori LSVN; pentru acești pacienți, nu se pot face recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul se va administra numai dacă este strict indicat. Nu sunt disponibile date despre pacienții cu insuficiență hepatică tratați pentru alte indicații cu docetaxel în asociere.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea docetaxel în carcinomul nazo-faringian la copii cu vârsta de 1 lună până la mai puțin de 18 ani nu au fost încă stabilite.

Nu există date relevante privind utilizarea docetaxel la copii și adolescenți pentru indicațiile de cancer mamar, cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, cancer de prostată, carcinom gastric și cancer al capului și gâtului, neincluzând carcinomul nazo-faringian slab diferențiat tip II și III.

Vârstnici

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, nu există instrucțiuni speciale privind administrarea la vârstnici.

În cazul asocierii cu capecitabină, la pacienții cu vârsta de 60 ani sau mai mare, se recomandă o reducere a dozei inițiale de capecitabină până la 75% (a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mm³.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Când sunt utilizate și alte medicamente în asociere cu docetaxel, se aplică, de asemenea, contraindicațiile acestora.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul cancerului mamar și cancerului bronhopulmonar non-microcelular, o premedicație cu un corticosteroid pe cale orală, cum este dexametazona 16 mg pe zi (de exemplu, 8 mg de 2 ori pe zi) timp de 3 zile, începând cu o zi înainte de administrarea docetaxelului, în absența contraindicațiilor corticoterapiei, poate reduce incidența și severitatea retenției de lichide, precum și severitatea reacțiilor de hipersensibilitate. În cazul cancerului de prostată, premedicația constă în administrarea de dexametazonă 8 mg pe cale orală cu 12 ore, 3 ore și 1 oră înainte de administrarea perfuziei de docetaxel (vezi pct. 4.2).

Hematologie

Neutropenia este cea mai frecventă reacție adversă la docetaxel. Valorile minime ale numărului de neutrofile apar după 7 zile ca valoare mediană, dar acest interval poate fi mai scurt la pacienții tratați anterior cu doze mari. La toți pacienții tratați cu docetaxel trebuie efectuată monitorizarea frecventă a hemogramei complete. Pacienții trebuie să reînceapă tratamentul cu docetaxel atunci când numărul neutrofilelor revine la $> 1500 /\text{mm}^3$ (vezi pct. 4.2).

În caz de neutropenie severă ($< 500 /\text{mm}^3$ timp de șapte zile sau mai mult) pe parcursul unui ciclu de tratament cu docetaxel, se recomandă o reducere a dozelor pentru ciclurile terapeutice ulterioare sau utilizarea măsurilor simptomatice adecvate (vezi pct. 4.2).

La pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (TCF), în cazul în care au primit G-CSF profilactic, neutropenia febrilă și infecția neutropenică au apărut cu frecvență mai mică. Pacienții tratați cu TCF trebuie să primească profilactic G-CSF pentru reducerea riscului de neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică). Pacienții care primesc TCF trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.2 și 4.8).

La pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă (TAC), neutropenia febrilă și/sau infecția neutropenică au apărut cu frecvențe mai mici atunci când pacienților li s-a administrat profilaxie primară cu G-CSF. Profilaxia primară cu G-CSF trebuie luată în considerare la pacienții care primesc tratament adjuvant cu TAC pentru cancer mamar pentru a reduce riscul de neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică). Pacienții care primesc TAC trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Reacții de hipersensibilitate

Pacienții trebuie supravegheați cu atenție pentru apariția reacțiilor de hipersensibilitate, îndeosebi în timpul primei și celei de-a doua perfuzii. Reacțiile de hipersensibilitate pot să apară în decurs de câteva minute după începerea perfuziei cu docetaxel, de aceea trebuie să fie disponibile mijloace de tratament al hipotensiunii arteriale și bronhospasmului. În cazul în care apar reacții de hipersensibilitate, simptomele minore, cum sunt înroșirea feței sau reacțiile cutanate localizate, nu necesită întreruperea temporară a tratamentului. Cu toate acestea, reacțiile severe, cum sunt hipotensiunea arterială severă, bronhospasmul sau erupțiile cutanate/eritemul generalizate, necesită întreruperea imediată și definitivă a docetaxelului și instituirea tratamentului adecvat. Pacienții care au avut reacții severe de hipersensibilitate nu mai trebuie tratați cu docetaxel.

Reacții cutanate

S-a observat eritem cutanat localizat al extremităților (la nivelul palmelor și plantelor) cu edem, urmat de descumare. S-au raportat simptome severe precum erupții cutanate urmate de descumare, care au dus la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu docetaxel (vezi pct. 4.2).

Retenție de lichide

Pacienții cu retenție severă de lichide, de exemplu, revărsat pleural, revărsat pericardic și ascită, trebuie supravegheați cu atenție.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții tratați cu docetaxel 100 mg/m^2 în monoterapie, cu creșteri ale transaminazelor (ALT și/sau AST) de peste 1,5 ori mai mari decât LSVN, concomitente cu valori serice ale fosfatazei alcaline de peste 2,5 ori mai mari decât LSVN, există un risc sporit de apariție a unor reacții adverse severe, cum sunt decesele de cauză toxică, incluzând sepsis și hemoragie gastrointestinală posibil letale, neutropenie febrilă, infecții, trombocitopenie, stomatită și astenie. De aceea, la pacienții cu valori crescute ale testelor funcționale hepatice (TFH), doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m^2 , iar TFH trebuie efectuate anterior începerii tratamentului și înainte de fiecare ciclu de tratament (vezi pct. 4.2). La pacienții cu bilirubinemie $> \text{LSVN}$ și/sau ALT și AST $> 3,5$ ori LSVN, asociate cu valori serice ale fosfatazei alcaline > 6 ori LSVN, nu se pot face recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul se va administra numai dacă este strict indicat.

În studiul clinic pivot, în care s-a asociat cisplatină și 5-fluorouracil pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric, au fost excluși pacienții cu ALT și/sau AST > 1,5 ori LSVN, asociate cu fosfatază alcalină > 2,5 ori LSVN și bilirubină > 1 ori LSVN; pentru acești pacienți, nu se pot face recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul se va administra numai dacă este strict indicat. Nu sunt disponibile date cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică tratați pentru alte indicații cu docetaxel în asociere.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu există date disponibile cu privire la pacienții cu insuficiență renală severă tratați cu docetaxel.

Sistemul nervos

Apariția neurotoxicității periferice severe necesită o reducere a dozei (vezi pct. 4.2).

Toxicitate cardiacă

La pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu trastuzumab a fost observată insuficiență cardiacă, în special după chimioterapia conținând o antraciclină (doxorubicină sau epirubicină). Aceasta poate fi moderată până la severă și a fost asociată cu deces (vezi pct. 4.8).

Când pacienții sunt eligibili pentru tratamentul cu docetaxel în asociere cu trastuzumab, aceștia trebuie inițial evaluați din punct de vedere cardiac. Funcția cardiacă trebuie monitorizată în continuare în timpul tratamentului (de exemplu, o dată la trei luni) pentru a facilita identificarea pacienților la care este posibil să apară disfuncție cardiacă. Pentru mai multe detalii, a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab.

Altele

Trebuie luate măsuri contraceptive atât de bărbați, cât și de femei în timpul tratamentului și, în cazul bărbaților, timp de cel puțin 6 luni după terminarea acestuia (vezi pct. 4.6).

Precauții suplimentare pentru utilizare în tratamentul adjuvant al cancerului mamar

Neutropenie complicată

La pacienții care au neutropenie complicată (neutropenie prelungită, neutropenie febrilă sau infecție), trebuie luate în considerare administrarea de G-CSF și reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

Reacții gastrointestinale

Simptome cum sunt durere și sensibilitate abdominală precoce, febră, diaree, cu sau fără neutropenie, pot fi manifestări precoce ale toxicității gastrointestinale grave și trebuie evaluate și tratate prompt.

Insuficiență cardiacă congestivă

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă în timpul tratamentului și în perioada de urmărire.

Leucemie

La pacienții tratați cu docetaxel, doxorubicină și ciclofosfamidă (TAC), riscul de mielodisplazie tardivă sau leucemie mieloidă impune urmărire hematologică.

Pacienți cu 4+ ganglioni

Raportul beneficiu/risc al TAC la pacienții cu 4+ ganglioni nu a fost definit în întregime în cadrul analizei interimare (vezi pct. 5.1).

Vârstnici

Există date limitate referitoare la pacienții > 70 ani tratați cu docetaxel în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă.

Într-un studiu privind cancerul de prostată, din cei 333 de pacienți tratați cu docetaxel o dată la trei săptămâni, 209 pacienți aveau vârsta de 65 ani sau mai mare și 68 pacienți aveau vârsta peste 75 ani. La pacienții tratați cu docetaxel o dată la trei săptămâni, incidența modificărilor unghiale atribuite tratamentului a fost cu $\geq 10\%$ mai mare la pacienții în vârstă de sau peste 65 ani comparativ cu pacienții mai tineri. Incidența febrei, diareei, anorexiei și edemului periferic atribuite tratamentului a fost cu $\geq 10\%$ mai mare la pacienții în vârstă de sau peste 75 ani față de cei sub 65 ani.

În studiul privind cancerul gastric, din cei 300 pacienți (221 pacienți în partea de fază III a studiului și 79 pacienți în partea de fază II) tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil, 74 erau în vârstă de sau peste 65 ani și 4 pacienți erau în vârstă de sau peste 75 ani. Incidența evenimentelor adverse

grave a fost mai mare la pacienții vârstnici comparativ cu pacienții mai tineri. Incidența următoarelor evenimente adverse (de toate gradele): letargie, stomatită, infecție neutropenică, a fost $\geq 10\%$ mai mare la pacienții cu vârsta de sau peste 65 ani comparativ cu pacienții mai tineri. Pacienții vârstnici tratați cu TCF trebuie supravegheați cu atenție.

Etanol

Acest medicament conține mici cantități de etanol (alcool), mai puțin de 100 mg pe doză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* au evidențiat faptul că metabolizarea docetaxelului poate fi modificată prin administrarea concomitentă a unor compuși care induc, inhibă sau sunt metabolizați de (și astfel pot inhiba competitiv enzima) citocromul P450-3A, cum sunt ciclosporina, terfenadina, ketoconazolul, eritromicina și troleandomicina. Drept rezultat, în cazul tratării concomitente a pacienților cu aceste medicamente, este necesară prudență, datorită riscului potențial de interacțiuni semnificative.

Docetaxelul se leagă de proteinele plasmatică în proporție mare ($> 95\%$). Cu toate că posibilele interacțiuni *in vivo* ale docetaxelului cu produse medicamentoase administrate concomitent nu au fost studiate oficial, interacțiunile *in vitro* cu medicamente care se leagă în proporție mare de proteine, precum eritromicină, difenhidramină, propranolol, propafenonă, fenitoină, salicilați, sulfametoxazol și valproat de sodiu, nu au influențat legarea de proteine a docetaxelului. În plus, dexametazona nu a influențat legarea de proteine a docetaxelului. Docetaxelul nu a influențat legarea de proteine a digitoxinei.

Farmacocinetica docetaxelului, doxorubicinei și ciclofosfamidei nu a fost influențată de administrarea concomitentă a acestora. Date limitate dintr-un singur studiu fără grup de control au sugerat o interacțiune între docetaxel și carboplatină. La asocierea cu docetaxel, clearance-ul carboplatinei a fost cu aproximativ 50% mai mare decât valorile înregistrate anterior pentru carboplatină în monoterapie.

Farmacocinetica docetaxelului în prezența prednisonului a fost studiată la pacienții cu cancer de prostată metastazat. Docetaxelul este metabolizat de către CYP3A4, iar prednisonul este un inductor cunoscut al CYP3A4. Nu a fost observat un efect statistic semnificativ al prednisonului asupra farmacocineticii docetaxelului.

Docetaxelul trebuie administrat cu precauție la pacienții tratați concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu: inhibitori de protează precum ritonavir, azoli antifungici cum sunt ketoconazolul sau itraconazolul). Potrivit unui studiu privind interacțiunile medicamentului efectuat la pacienți tratați cu ketoconazol și docetaxel, clearance-ul docetaxelului a fost redus la jumătate de către ketoconazol, probabil datorită faptului că metabolizarea docetaxelului implică CYP3A4 ca principală (singură) cale de metabolizare. Poate să apară toleranță scăzută la docetaxel, chiar și la doze mai mici.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există informații privind administrarea docetaxelului la femeile gravide. Docetaxelul s-a dovedit atât embriotoxic, cât și fetotoxic la iepure și șobolan și a redus fertilitatea la șobolan. Asemenea altor medicamente citotoxice, docetaxelul poate determina efecte nocive asupra fătului dacă este administrat femeilor gravide. De aceea, docetaxelul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care este indicat în mod clar.

Femei cu potențial fertil/contracepție:

Femeile aflate în perioada fertilă care sunt tratate cu docetaxel trebuie sfătuite să evite sarcina și, dacă rămân gravide, să se adreseze imediat medicului curant.

În timpul tratamentului trebuie utilizată o metodă eficientă de contracepție.

În studiile non-clinice, docetaxelul prezintă efecte genotoxice și poate afecta fertilitatea la bărbați (vezi pct. 5.3).

Prin urmare, bărbații tratați cu docetaxel sunt sfătuiți să nu procreze în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după acesta și să solicite recomandări privind conservarea spermei înainte de tratament.

Alăptarea:

Docetaxelul este o substanță lipofilă, dar nu se cunoaște dacă se excretă prin laptele matern la om. În consecință, datorită potențialului de apariție a reacțiilor adverse la sugari, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu docetaxel.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse considerate a fi posibil sau probabil legate de administrarea de docetaxel au fost înregistrate la:

- 1312 și 121 pacienți care au primit docetaxel în monoterapie 100 mg/m² și, respectiv, 75 mg/m².
- 258 pacienți care au primit docetaxel în asociere cu doxorubicină.
- 406 pacienți care au primit docetaxel în asociere cu cisplatină.
- 92 pacienți tratați cu docetaxel în asociere cu trastuzumab.
- 255 pacienți care au primit docetaxel în asociere cu capecitabină.
- 332 pacienți care au primit docetaxel în asociere cu prednison sau prednisolon (sunt prezentate evenimentele adverse clinic semnificative atribuite tratamentului).
- 1276 pacienți (744 și 532 în TAX 316 și, respectiv, GEICAM 9805) care au primit docetaxel în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă (sunt prezentate evenimentele adverse clinic semnificative atribuite tratamentului).
- 300 pacienți cu adenocarcinom gastric (221 pacienți în partea de fază III a studiului și
- 79 pacienți în partea de fază II) care au primit docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (sunt prezentate evenimentele adverse clinic semnificative atribuite tratamentului).
- 174 și 251 pacienți cu cancer al capului și gâtului care au primit docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (sunt prezentate evenimentele adverse clinic semnificative atribuite tratamentului).

Aceste reacții au fost descrise utilizând criteriile uzuale de toxicitate ale NCI (gradul 3 = G3; gradul 3-4 = G3/4; gradul 4 = G4), termenii COSTART și MedDRA. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente (1/10), frecvente (1/100 și < 1/100), mai puțin frecvente (1/1000 și < 1/1000), rare (1/10000 și < 1/10000), foarte rare (< 1/10000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la docetaxel în monoterapie sunt: neutropenie (care a fost reversibilă și nu a fost cumulativă; durata medie de atingere a valorii minime a fost de 7 zile, iar durata medie a neutropeniei severe (< 500/mm³) a fost de 7 zile), anemie, alopecie, greață, vărsături, stomatită, diaree și astenie. Severitatea evenimentelor adverse ale docetaxel poate fi crescută atunci când docetaxel este administrat în asociere cu alte chimioterapice.

În cazul asocierii cu trastuzumab, sunt prezentate evenimentele adverse (toate gradele) raportate ≥ 10%. Față de docetaxel în monoterapie, în ramura cu trastuzumab în asociere s-a observat o creștere a incidenței EAG (40% față de 31%) și a EA de gradul 4 (34% față de 23%).

Pentru asocierea cu capecitabină sunt prezentate cele mai frecvente reacții adverse atribuite tratamentului (≥ 5%) raportate într-un studiu de fază III la pacienți cu cancer mamar cu eșec la tratamentul cu antraciclină (a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină).

Următoarele reacții adverse au fost observate frecvent la docetaxel:

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacțiile de hipersensibilitate au apărut în general la câteva minute după începerea perfuziei cu docetaxel și au fost de obicei ușoare până la moderate. Cele mai frecvente simptome raportate au fost înroșirea feței, erupții cutanate cu sau fără prurit, constricție toracică, durere dorsală, dispnee și febră sau frisoane.

Reacțiile severe s-au caracterizat prin hipotensiune arterială și/sau bronhospasm sau erupții cutanate/eritem generalizate (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului nervos

Apariția neurotoxicității periferice severe impune o reducere a dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4). Semnele neurosenzoriale ușoare până la moderate sunt caracterizate de parestezii, disestezii sau dureri inclusiv sub formă de arsură. Evenimentele neuromotorii sunt caracterizate în principal de slăbiciune.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Au fost observate reacții cutanate reversibile, în general considerate ușoare până la moderate. Reacțiile s-a caracterizat prin erupții cutanate, inclusiv erupții localizate, în principal pe picioare și mâini (inclusiv sindrom mână-picior sever), dar și pe brațe, față sau torace, frecvent asociate cu prurit. Erupțiile au apărut în general în decurs de o săptămână după perfuzia cu docetaxel. Au fost raportate mai puțin frecvent simptome severe cum sunt erupțiile urmate de descumare, care rareori au dus la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu docetaxel (vezi pct. 4.2 și 4.4). Afecțiunile unghiale grave sunt caracterizate de hipo- sau hiperpigmentare și, uneori, de durere și onicoliză.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Reacțiile la nivelul locului de perfuzie au fost în general ușoare și au constat în hiperpigmentare, inflamație, eritem sau uscăciune a pielii, flebită sau extravazare și ectazie venoasă. Retenția de lichide include evenimente ca edemul periferic și, mai puțin frecvent, revărsatul pleural, revărsatul pericardic, ascita și creșterea în greutate. Edemul periferic debutează de obicei la extremitățile inferioare și poate deveni generalizat cu o creștere în greutate de 3 kg sau mai mult. Retenția de lichide este cumulativă ca incidență și severitate (vezi pct. 4.4).

Docetaxel 100 mg/m² în monoterapie

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4; 5;7%; incluzând sepsis și pneumonie, fatală la 1,7% din cazuri)	Infecție asociată cu neutropenie de G4 (G3/4: 4,6%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 76,4%); anemie (G3/4: 8,9%); neutropenie febrilă	Trombocitopenie (G4: 0,2%)	
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (G3/4: 5,3%)		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică (G3: 4,1%); Neuropatie motorie periferică (G3/4: 4%); Disgeuzie (severă: 0,07%)		
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 0,7%)	Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială; Hipertensiune arterială; Hemoragie	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee (severă: 2,7%)		

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită (G3/4: 5,3%); Diaree (G3/4: 4%); Greață (G3/4: 4%); Vărsături (G3/4: 3%)	Constipație (severă: 0,2%); Durere abdominală (severă: 1%); Hemoragie gastro-intestinală (severă: 0,3%)	Esofagită (severă: 0,4%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; reacție cutanată (G3/4: 5,9%); Afectări unghiale (severe: 2,6%)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (severă: 1,4%)	Artralgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Retenție de lichide (severă: 6,5%); Astenie (severă: 11,2%); durere	Reacție la locul perfuziei; Durere toracică de etiologie non-cardiacă (severă: 0,4%)	
Investigații diagnostice		Creștere a bilirubinei sanguine de G3/4 (<5%); creștere a fosfatazei alcaline sanguine de G3/4 (< 4%); creștere a AST de G3/4 (< 3%); creștere a ALT de G3/4 (< 2%)	

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: episoade de sângerare asociate cu trombocitopenie de gradul 3/4.

Tulburări ale sistemului nervos

Sunt disponibile date privind reversibilitatea la 35,3% din pacienți la care a apărut neurotoxicitate după tratamentul cu docetaxel în doză de 100 mg/m² în monoterapie. Aceste evenimente au fost reversibile în mod spontan în decurs de 3 luni.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare: un caz de alopecie ireversibilă până la sfârșitul studiului. 73% din reacțiile cutanate au fost reversibile în decurs de 21 zile.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Doza medie cumulativă la întreruperea definitivă a tratamentului a fost de peste 1000 mg/m², iar timpul mediu până la reversibilitatea retenției de lichide a fost de 16,4 săptămâni (interval de 0 până la 42 de săptămâni). Debutul retenției moderate și severe este întârziat (doza medie cumulativă: 818,9 mg/m²) la pacienții cu premedicație comparativ cu pacienții fără premedicație (doza medie cumulativă: 489,7 mg/m²); cu toate acestea, a fost raportată la câțiva pacienți în timpul primelor cicluri de tratament.

Docetaxel 75 mg/m² în monoterapie

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 5%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 54,2%); Anemie (G3/4: 10,8%); Trombocitopenie (G4: 1,7%)	Neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (fără a fi severă)
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică (G3/4: 0,8%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 2,5%)
Tulburări cardiace		Aritmie (fără a fi severă)
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 3,3%); Stomatită (G3/4: 1,7%); Vărsături (G3/4: 0,8%); Diaree (G3/4: 1,7%)	Constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; reacție cutanată (G3/4: 0,8%)	Afectări unghiale (severe: 0,8%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (severă: 12,4%); Retenție de lichide (severă: 0,8%); Durere	
Investigații diagnostice		Creștere a bilirubinei sanguine de G3/4 (< 2%)

Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu doxorubicină:

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 7,8%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 91,7%); Anemie (G3/4: 9,4%); Neutropenie febrilă; Trombocitopenie (G4:0,8%)		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (G3/4: 1,2%)	
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică (G3: 0,4%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 0,4%)	
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă; aritmie (fără a fi severă)	
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 5%); stomatită (G3/4: 7,8%); diaree (G3/4: 6,2%); vărsături (G3/4: 5%); constipație		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Afectări unghiale (severe: 0,4%); reacție cutanată (fără a fi severă)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (severă: 8,1%); retenție de lichide (severă: 1,2%); durere	Reacție la locul perfuziei	
Investigații diagnostice		Creștere a bilirubinei sanguine de G3/4 (< 2,5%); creștere a fosfatazei alcaline sanguine de G3/4 (< 2,5%)	Creștere a AST de G3/4 (< 1%); creștere a ALT de G3/4 (< 1%)

Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatină:

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 5,7%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 51,5%); anemie (G3/4: 6,9%); trombocitopenie (G4:0,5%)	Neutropenie febrilă	
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (G3/4: 2,5%)		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică (G3: 3,7%); neuropatie motorie periferică (G3/4: 2%)		
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 0,7%)	Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială (G3/4: 0,7%)	
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 9,6%); vărsături (G3/4: 7,6%); diaree (G3/4: 6,4%); stomatită (G3/4: 2%)	Constipație	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; afectări unghiale (severe: 0,7%); reacție cutanată (G3/4: 0,2%)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (severă: 0,5%)		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (severă: 9,9%); retenție de lichide (severă: 0,7%); febră (G3/4: 1,2%)	Reacție la locul perfuziei; durere	
Investigații diagnostice		Creștere a bilirubinei sanguine de G3/4 (2,1%); creștere a ALT de G3/4 (1,3%)	Creștere a AST de G3/4 (0,5%); creștere a fosfatazei alcaline sanguine de G3/4 (0,3%)

Docetaxel 100 mg/m² în asociere cu trastuzumab:

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 32%); Neutropenie febrilă (include neutropenia asociată cu febră și utilizare de antibiotice) sau sepsis neutropenic	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	
Tulburări psihice	Insomnie	
Tulburări ale sistemului nervos	Parestezie; cefalee; disgeuzie; hipoestezie	
Tulburări oculare	Hipersecreție lacrimală; conjunctivită	
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Limfedem	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis; durere faringolaringiană; rinofaringită; dispnee; tuse; rinoree	
Tulburări gastro-intestinale	Greață; diaree; vărsături; constipație; stomatită; dispepsie; durere abdominală	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; eritem; erupții cutanate; afectări unghiale	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie; artralgie; durere a extremităților; durere osoasă; durere dorsală	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie; edem periferic; pirexie; oboseală; inflamație a mucoaselor; durere; afecțiune asemănătoare gripei; durere toracică; frisoane	Letargie
Investigații diagnostice	Creștere în greutate	

Tulburări cardiace

Insuficiența cardiacă a fost raportată la 2,2% din pacienții care au primit docetaxel plus trastuzumab simptomatic comparativ cu 0% din pacienții care au primit docetaxel în monoterapie. În ramura cu docetaxel plus trastuzumab, 64% dintre pacienți primiseră anterior o antraciclină ca tratament adjuvant, comparativ cu 55% în ramura cu docetaxel în monoterapie.

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: Toxicitatea hematologică a fost crescută la pacienții care primeau trastuzumab și docetaxel, comparativ cu docetaxel în monoterapie (32% neutropenie de gradul 3/4 față de 22%, conform criteriilor NCI-CUT). Trebuie să se țină cont că aceasta este probabil o subestimare atât timp cât se cunoaște că docetaxelul în monoterapie în doză de 100 mg/m² determină neutropenie la 97% din pacienți, dintre care 76% de gradul 4, pe baza valorilor minime ale hemogramelor. Incidența neutropeniei febrile/sepsisului neutropenic a fost, de asemenea, crescută la pacienții tratați cu Herceptin plus docetaxel (23% față de 17% la pacienții tratați cu docetaxel în monoterapie).

Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu capecitabină

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări		Candidoză orală (G3/4: < 1%)
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 63%); anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenie (G3/4: 3%)
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 1%); scăderea apetitului alimentar	Deshidratare (G3/4: 2%);
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie (G3/4: < 1%); parestezie (G3/4: < 1%)	Amețeli; cefalee (G3/4: < 1%); neuropatie periferică
Tulburări oculare	Hipersecreție lacrimală	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere faringolaringiană (G3/4: 2%)	Dispnee (G3/4: 1%); tuse (G3/4: < 1%); epistaxis (G3/4: < 1%)
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită (G3/4: 18%); diaree (G3/4: 14%); greață (G3/4: 6%); vărsături (G3/4: 4%); constipație (G3/4: 1%); durere abdominală (G3/4: 2%); dispepsie	Durere în abdomenul superior; xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Sindrom mână-picior (G3/4: 24%) alopecie (G3/4: 6%); afectări unghiale (G3/4: 2%)	Dermatită; erupții cutanate eritematoase (G3/4: < 1%); decolorare unghială; onicoliză (G3/4: 1%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 2%); artralgie (G3/4: 1%)	Durere a extremităților (G3/4: < 1%); durere dorsală (G3/4: 1%);
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (G3/4: 3%); praxie (G3/4: 1%); oboseală/slăbiciune (G3/4: 5%); edem periferic (G3/4: 1%)	Letargie; durere
Investigații diagnostice		Scădere în greutate; creștere a bilirubinei sanguine de G3/4 (9%)

Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu prednison sau prednisolon

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 3,3%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 32%); anemie (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenie (G3/4: 0,6%); neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (G3/4: 0,6%)
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 0,6%)	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică (G3/4: 1,2%); disgeuzie (G3/4: 0%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 0%)
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală (G3/4: 0,6%)
Tulburări cardiace		Diminuare a funcției ventriculului stâng (G3/4: 0,3%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Epistaxis (G3/4: 0%); dispnee (G3/4: 0,6%); tuse (G3/4: 0%)
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 2,4%); Diaree (G3/4: 1,2%); Stomatită/faringită (G3/4: 0,9%); vărsături (G3/4: 1,2%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; afectări unghiale (fără a fi severe)	Erupții cutanate exfoliative (G3/4: 0,3%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie (G3/4: 0,3%); mialgie (G3/4: 0,3%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală (G3/4: 3,9%); retenție de lichide (severă 0,6%)	

Tratament adjuvant cu docetaxel 75 mg/m² în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă la pacienți cu cancer mamar cu ganglioni pozitivi (TAX 316) și ganglioni negativi (GEICAM 9805) –date limitate

Clasele MedDRA de aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 2,4%); Infecție neutropenică (G3/4: 2,7%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie (G3/4: 3%); Neutropenie (G3/4: 59,2%); Trombocitopenie (G3/4: 1,6%); Neutropenie febrilă (G3/4: NA)		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (G3/4: 0,6%)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 1,5%)		
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie (G3/4: 0,6%); Neuropatie senzitivă periferică (G3/4: 0,1%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 0%)	Sincopă (G3/4: 0%); Neurotoxicitate (G3/4: 0%); Somnolență (G3/4: 0%)
Tulburări oculare	Conjunctivită (G3/4: <0,1%)	Tulburare de lăcrimare (G3/4: 0,1%)	
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 0,2%)	
Tulburări vasculare	Bufeuri (G3/4: 0,5%)	Hipotensiune arterială (G3/4: 0%); Flebită (G3/4: 0%)	Limfedem (G3/4: 0%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse (G3/4: 0%)	
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 5,0%); stomatită (G3/4: 6,0%); vărsături (G3/4: 4,2%); diaree (G3/4: 3,4%); constipație (G3/4: 0,5%)	Durere abdominală (G3/4: 0,4%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (G3/4: <0,1%); Afecțiuni cutanate (G3/4: 0,6%); Afectări unghiale (G3/4: 0,4%)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 0,7%); Artralgie (G3/4: 0,2%)		

Clasele MedDRA de aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Amenoree (G3/4: NA)		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (G3/4: 10,0%); Febră (G3/4: NA; Edem periferic (G3/4: 0,2%)		
Investigații diagnostice		Creștere în greutate (G3/4: 0%); Scădere în greutate (G3/4: 0,2%)	

Tulburări ale sistemului nervos

S-a observat că neuropatia senzitivă periferică este în evoluție pe parcursul perioadei de urmărire la 12 pacienți din 83 pacienți cu neuropatie senzitivă periferică la sfârșitul chimioterapiei.

Tulburări cardiace

A fost raportată insuficiență cardiacă congestivă (ICC) la 18 dintre 1276 pacienți pe parcursul perioadei de urmărire. În studiul care a inclus pacienți cu ganglioni pozitivi (TAX 316), câte un pacient din fiecare braț de tratament a decedat prin insuficiență cardiacă.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

S-a observat că alopecia este în evoluție pe parcursul perioadei de urmărire la 25 pacienți din 736 pacienți cu alopecie la sfârșitul chimioterapiei.

Tulburări ale aparatului genital și sânelui

S-a observat că amenoreea este în evoluție pe parcursul perioadei de urmărire la 140 paciente din 251 paciente cu amenoree la sfârșitul chimioterapiei.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

S-a observat că edemul periferic este în evoluție pe parcursul perioadei de urmărire la 18 pacienți din 112 pacienți cu edem periferic la sfârșitul chimioterapiei în studiul TAX 316, în timp ce limfedemul a fost observat ca fiind în evoluție la 4 din 5 pacienți cu limfedem la sfârșitul chimioterapiei în studiul GEICAM 9805.

Leucemie acută / sindrom mielodisplazic

În studiul GEICAM 9805, pentru o perioadă de urmărire cu durată mediană de 77 luni, leucemia acută a apărut la 1 din 532 (0,2%) pacienți la care s-a administrat tratament cu docetaxel, doxorubicină și ciclofosfamidă. Nu au fost raportate cazuri la pacienți care au primit fluorouracil, doxorubicină și ciclofosfamidă. Niciun pacient nu a fost diagnosticat cu sindrom mielodisplazic în oricare dintre grupurile de tratament.

Tabelul de mai jos arată că incidența neutropeniei de grad 4, neutropeniei febrile și infecției neutropenice a fost mai mică la pacienții cărora li s-a administrat profilaxie primară cu G-CSF după ce aceasta a devenit obligatorie în brațul TAC – studiul GEICAM.

Complicațiile neutropenice la pacienți în tratament cu TAC cu sau fără profilaxie primară cu G-CSF
GEICAM (9805)

	Fără profilaxie primară cu G-CSF (n = 111) n (%)	Cu profilaxie primară cu G-CSF (n = 421) n (%)
Neutropenie (grad 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
Neutropenie febrilă	28 (25.2)	23 (5.5)
Infecție neutropenică	14 (12.6)	21 (5.0)
Infecție neutropenică (grad 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil pentru cancer gastric de tip
adenocarcinom

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecție neutropenică; infecție (G3/4: 11,7%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Anemia (G3/4: 20,9%); neutropenie (G3/4: 83,2%); trombocitopenie (G3/4: 8,8%); neutropenie febrilă	
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (G3/4: 1,7)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 11,7%)	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică (G3/4: 8,7%)	Amețeli (G3/4: 2,3%); neuropatie motorie periferică (G3/4: 1,3%)
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală (G3/4: 0%)
Tulburări acustice și vestibulare		Afectare a auzului (G3/4: 0%)
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 1,0%)
Tulburări gastro-intestinale	Diaree (G3/4: 19,7%); greață (G3/4: 16%); stomatită (G3/4: 23,7%); vărsături (G3/4: 14,3%)	Constipație (G3/4: 1,0 %); durere gastrointestinală (G3/4: 1,0%); esofagită/disfagie/odinofagie (G3/4: 0,7%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (G3/4: 4,0%),	Erupții cutanate pruriginoase (G3/4: 0,7%); afectări unghiale (G3/4: 0,7%); exfoliere cutanată (G3/4: 0%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 19,0%); febră (G3/4: 2,3%); retenție de lichide (severă/cu potențial letal: 1%)	

Tulburări hematologice și limfatice

Neutropenia febrilă și infecția neutropenică au apărut la 17,2% și, respectiv, 13,5% din pacienți, indiferent de utilizarea G-CSF. G-CSF a fost utilizat pentru profilaxia secundară la 19,3% din pacienți (10,7% din cicluri). Neutropenia febrilă și infecția neutropenică au apărut la 12,1% și, respectiv, 3,4% din pacienții care au primit G-CSF profilactic și la 15,6% și 12,9% din pacienții fără profilaxie cu G-CSF (vezi pct. 4.2).

Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil pentru cancer al capului și gâtului

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX323)

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 6,3%); infecție neutropenică		
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Dureri asociate cancerului (G3/4: 0,6 %)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 76,3%); anemie (G3/4: 9,2%); trombocitopenie (G3/4: 5,2%)	Neutropenie febrilă	
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (fără a fi severă)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 0,6%)		
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie/parosmie; neuropatie senzorială periferică (G3/4: 0,6%)	Amețeli	
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală; conjunctivită	
Tulburări acustice și vestibulare		Afectarea auzului	
Tulburări cardiace		Ischemie miocardică (G3/4: 1,7%)	Aritmie (G3/4: 0,6%)
Tulburări vasculare		Tulburări venoase (G3/4: 0,6%)	
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 0,6%); stomatită (G3/4: 4,0%); diaree (G3/4: 2,9%); vărsături (G3/4: 0,6%)	Constipație; esofagită/disfagie/odinofagie (G3/4: 0,6%); durere abdominală; dispepsie; hemoragie gastro-intestinală (G3/4: 0,6%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (G3/4: 10,9%)	Erupție cutanată pruriginoasă; piele uscată; exfoliere cutanată (G3/4: 0,6%)	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie (G3/4: 0,6%)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 3,4%); pirexie (G3/4: 0,6%); retenție de lichide; edem		
Investigații diagnostice			
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (care nu este severă)	

- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 3,6%)	Infecție neutropenică	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Dureri asociate cancerului (G3/4: 1,2 %)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 83,5%); anemie (G3/4: 12,4%); trombocitopenie (G3/4: 4,0%) neutropenie febrilă		
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 12,0%)		
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie/parosmie: (G3/4: 0,4%) neuropatie senzorială periferică (G3/4: 1,2%)	Amețeli (G3/4: 2,0%) neuropatie motorie periferică (G3/4: 0,4%)	
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală	Conjunctivită
Tulburări acustice și vestibulare	Afectarea auzului (G3/4: 1,2%)		
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 2,0%)	Ischemie miocardică
Tulburări vasculare			Tulburări venoase
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 13,9%); stomatită (G3/4: 20,7%); vărsături (G3/4: 8,4%) diaree (G3/4: 6,8%); esofagită/disfagie / odinofagie (G 3/4: 12,0%); constipație (G 3/4: 0,4%)	Dispepsie (G3/4: 0,8%); durere gastro intestinală (G3/4: 1,2%); hemoragie gastro intestinală (G3/4: 0,4%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (G3/4: 4,0%) erupție cutanată pruriginoasă	Piele uscată; descumare	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie (G3/4: 0,4%)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 4,0%); pirexie (G3/4: 3,6%); Retenție de lichide (G3/4: 1,2%); edem (G3/4: 1,2%)		
Investigații diagnostice	Scădere în greutate		Creștere în greutate

Experiența după punerea pe piață

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

Au fost raportate cazuri foarte rare de leucemie mieloidă acută și sindrom mielodisplazic atribuite docetaxelului când acesta a fost utilizat în asociere cu alte chimioterapice și/sau radioterapie.

Tulburări hematologice și limfatice

La docetaxel au fost raportate supresie medulară și alte reacții adverse hematologice. S-a raportat coagulare intravasculară diseminată (CID), deseori asociată cu sepsis sau insuficiență multiplă de organe.

Tulburări ale sistemului imunitar

Au fost raportate câteva cazuri de șoc anafilactic, uneori letal.

Tulburări ale sistemului nervos

În cazul administrării de docetaxel au fost observate cazuri rare de convulsii sau pierdere temporară a cunoștinței. Aceste reacții apar uneori în timpul perfuzării medicamentului.

Tulburări oculare

Au fost raportate cazuri foarte rare de tulburări vizuale tranzitorii (flash-uri luminoase, fosfene, scotoame) care apar de obicei tipic în timpul perfuziei medicamentului și în asociere cu reacțiile de hipersensibilitate. Acestea au fost reversibile la întreruperea definitivă a perfuziei. Au fost raportate cazuri rare de lăcrimare cu sau fără conjunctivită, în urma obstrucției canalului nazo-lacrimonar, care determină hipersecreție lacrimală.

Tulburări acustice și vestibulare

Au fost raportate cazuri rare de ototoxicitate, tulburări de auz și/sau pierderea auzului.

Tulburări cardiace

Au fost raportate cazuri rare de infarct miocardic.

Tulburări vasculare

Rar au fost raportate evenimente tromboembolice venoase.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rar, au fost raportate sindrom de detresă respiratorie acută, pneumonie interstițială și fibroză pulmonară. La pacienții care au efectuat concomitent radioterapie, au fost raportate cazuri rare de pneumonită de iradiere.

Tulburări gastro-intestinale

Au fost raportate rare cazuri de deshidratare ca o consecință a evenimentelor gastrointestinale, perforație gastrointestinală, colită ischemică, colită și enterocolită neutropenică. Au fost raportate cazuri rare de ileus și obstrucție intestinală.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rar au fost raportate cazuri de hepatită, uneori letală, în principal la pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu docetaxel au fost raportate cazuri foarte rare de lupus eritematos cutanat și erupții buloase, cum sunt eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică. În câteva cazuri, la dezvoltarea acestor efecte este posibil să fi contribuit factori concomitenți. Cu docetaxel au fost raportate modificări asemănătoare sclerodermiei, precedate, de obicei, de limfedem periferic.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Rar a fost raportată reactivarea fenomenelor post-iradiere. Retenția de lichide nu a fost însoțită de episoade acute de oligurie sau hipotensiune arterială. Rar au fost raportate deshidratare și edem pulmonar.

4.9 Supradozaj

S-au raportat câteva cazuri de supradozaj. Nu se cunoaște antidotul pentru supradozajul cu docetaxel. În caz de supradozaj, pacientul trebuie internat într-o unitate specializată, iar funcțiile vitale trebuie monitorizate atent. În caz de supradozaj este de așteptat exacerbarea evenimentelor adverse. Complicațiile principale anticipate ale supradozajului sunt supresie medulară, neurotoxicitate periferică și mucozită. Pacienții trebuie să primească G-CSF în doze terapeutice cât mai curând posibil după descoperirea supradozajului. În funcție de necesități, se vor institui alte măsuri terapeutice simptomatice adecvate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: taxani, codul ATC: L01CD02

Date preclinice

Docetaxelul este un antineoplazic care acționează prin facilitarea asamblării tubulinei în microtubuli stabili și inhibă dezasamblarea lor, ceea ce duce la o scădere marcată a tubulinei libere. Legarea docetaxelului de microtubuli nu modifică numărul de protofilamente.

S-a dovedit că *in vitro* docetaxelul dezorganizează rețeaua microtubulară a celulelor, care este esențială pentru funcțiile celulare vitale din timpul mitozei și interfazei.

S-a observat că docetaxelul este citotoxic *in vitro* împotriva unor variate linii celulare tumorale murinice și umane, precum și împotriva unor celule proaspăt excizate din tumori umane în studiile clonogenice. Docetaxelul atinge concentrații intracelulare mari, cu un timp de remanență celulară prelungit. În plus, s-a observat că docetaxelul este activ pe anumite linii celulare, dar nu pe toate, cu supraexpresia glicoproteinei P, care este codificată de gena rezistenței plurimedicaționale. *In vivo*, acțiunea docetaxelului nu depinde de schema de administrare și are un spectru larg de acțiune antitumorală experimentală împotriva tumorilor grefate avansate murinice și umane.

Date clinice

Cancer mamar

Docetaxel în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă: tratament adjuvant

Paciente cu cancer mamar operabil, cu ganglioni pozitivi (TAX 316)

Datele dintr-un studiu clinic multicentric cu medicație cunoscută, randomizat, susțin utilizarea docetaxelului pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer mamar operabil cu ganglioni pozitivi și SPK > 80%, cu vârste între 18 și 70 ani. După stratificarea în funcție de numărul de ganglioni limfatici pozitivi (1-3, 4+), 1491 paciente au fost randomizate pentru a li se administra fie docetaxel 75 mg/m² la 1 oră după doxorubicină 50 mg/m² și ciclofosfamidă 500 mg/m² (ramura TAC), fie doxorubicină 50 mg/m², urmată de fluorouracil 500 mg/m² și ciclofosfamidă 500 mg/m² (ramura FAC). Ambele regimuri s-au administrat o dată la 3 săptămâni timp de 6 cicluri. Docetaxel a fost administrat sub formă de perfuzie cu durata de 1 oră, iar toate celelalte medicamente au fost administrate intravenos *in bolus* în ziua 1. G-CSF s-a administrat ca profilaxie secundară la paciențele care au avut neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție). Paciențele din ramura TAC au primit profilaxie antibiotică cu ciprofloxacina 500 mg oral, de două ori pe zi, timp de 10 zile, începând cu ziua 5 a fiecărui ciclu sau echivalent. În ambele ramuri, după ultimul ciclu de chimioterapie, paciențele cu receptori estrogenici și/sau progesteronici pozitivi au primit tamoxifen 20 mg/zi timp de până la 5 ani. Radioterapia adjuvantă a fost prescrisă în conformitate cu ghidurile în vigoare în instituțiile participante și a fost administrată la 69% din paciențele care au primit TAC și la 72% din paciențele care au primit FAC. O analiză interimară a fost realizată cu o perioadă de urmărire medie de 55 luni. S-a demonstrat un timp de supraviețuire fără boală semnificativ mai mare la paciențele din ramura TAC față de cele din ramura FAC. Incidența recidivelor după 5 ani a fost redusă la paciențele care au primit TAC față de cele care au primit FAC (25% față de 32%), respectiv, o reducere absolută a riscului cu 7% (p = 0,001). De asemenea,

supraviețuirea totală după 5 ani a crescut semnificativ în cazul TAC față de FAC (87% față de 81%), respectiv, o reducere absolută a riscului de deces cu 6% ($p = 0,008$). Subseturile de pacienți tratate cu TAC au fost analizate din punct de vedere al factorilor majori de pronostic definiți prospectiv:

Subset de pacienți	Număr de pacienți	Supraviețuire fără boală			Supraviețuire totală		
		Raport de risc*	CICI 95%	p =	Raport de risc*	CICI 95%	p =
Nr. de ganglioni pozitivi							
Total	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

*un raport de risc sub 1 indică faptul că TAC se asociază cu un timp mai lung de supraviețuire fără boală și supraviețuire totală comparativ cu FAC.

La momentul analizei interimare, efectul benefic al TAC nu a fost demonstrat la paciențele cu 4 și mai mulți ganglioni pozitivi (37% din populație). Efectul pare să fie mai puțin pronunțat decât la paciențele cu 1-3 ganglioni pozitivi. La momentul acestei analize, raportul risc/beneficiu nu a fost definit în întregime la paciențele cu 4 și mai mulți ganglioni pozitivi.

Pacienți cu cancer mamar operabil, cu ganglioni negativi, care pot beneficia de chimioterapie (GEICAM 9805)

Date dintr-un studiu clinic multicentric, deschis, randomizat susțin utilizarea docetaxel în tratamentul adjuvant la pacienți cu cancer mamar operabil, cu ganglioni negativi, care pot beneficia de chimioterapie: 1060 pacienți au fost randomizați să primească docetaxel 75 mg/m² administrat timp de 1 oră după doxorubicină 50 mg/m² și ciclofosfamidă 500 mg/m² (539 pacienți în brațul TAC), sau doxorubicină 50 mg/m² urmată de fluorouracil 500 mg/m² și ciclofosfamidă 500 mg/m² (521 pacienți în brațul FAC), ca tratament adjuvant al cancerului mamar operabil, cu ganglioni negativi, la pacienți cu risc crescut de recidivă, conform criteriilor St. Gallen 1998 (dimensiunea tumorii >2 cm și/sau ER și PR negativi și/sau grad histologic/nuclear crescut (grad 2 până la 3) și/sau vârsta <35 ani). Ambele scheme de tratament au fost administrate o dată la 3 săptămâni timp de 6 cicluri. docetaxel a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, toate celelalte medicamente au fost administrate pe cale intravenoasă în ziua 1 la fiecare trei săptămâni. Profilaxia primară cu G-CSF a devenit obligatorie după ce au fost randomizați 230 pacienți în brațul TAC. Incidența neutropeniei de grad 4, neutropeniei febrile și infecției neutropenice a scăzut la pacienții care au primit profilaxie primară cu G-CSF (vezi pct. 4.8). În ambele brațe de tratament, după ultimul ciclu de chimioterapie, pacienții cu tumori ER+ și/sau PgR+ au fost tratați cu tamoxifen 20 mg o dată pe zi timp de până la 5 ani. Radioterapia adjuvantă a fost administrată în conformitate cu ghidurile în vigoare în clinicile participante și a fost administrată la 57,3% dintre pacienții care au primit tratament cu TAC și 51,2% dintre pacienții care au primit tratament cu FAC.

Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 77 luni. S-a demonstrat supraviețuirea liberă de boală semnificativ mai lungă pentru brațul TAC comparativ cu brațul FAC. Pacienții tratați cu TAC au avut o reducere cu 32% a riscului de recidivă comparativ cu cele tratate cu FAC (risc relativ = 0,68, ÎI 95% (0,49-0,93), $p = 0,01$). Supraviețuirea totală (ST) a fost mai mare în brațul TAC, pacienții tratați cu TAC având o reducere cu 24% a riscului de deces comparativ cu FAC (risc relativ = 0,76, ÎI 95% (0,46-1,26), $p = 0,29$). Cu toate acestea, distribuția ST nu a fost semnificativ diferită între cele 2 grupuri.

Subseturile de pacienți tratați cu TAC au fost analizate în conformitate cu principalii factori de prognostic definiți prospectiv (vezi tabelul de mai jos):

Analize subset-studiu cu tratament adjuvant la paciente cu cancer mamar cu ganglioni negative (analiză în intenție de tratament)

Subset pacientă	Număr de paciente în grupul TAC	Supraviețuire liberă de boală	
		Risc relativ*	ÎI 95%
Total	539	0.68	0.49-0.93
Vârstă categoria 1			
<50 ani	260	0.67	0.43-1.05
≥50 ani	279	0.67	0.43-1.05
Vârstă categoria 2			
<35 ani	42	0.31	0.11-0.89
≥35 ani	497	0.73	0.52-1.01
Status receptor Hormonal			
Negativ	195	0.7	0.45-1.1
Pozitiv	344	0.62	0.4-0.97
Dimensiunea tumorii			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Grad histologic			
Grad 1 (include grad neevaluat)	64	0.79	0.24-2.6
Grad 2	216	0.77	0.46-1.3
Grad 3	259	0.59	0.39-0.9
Status de menopauză			
Pre-menopauzăPost-	285	0.64	0.40-1
Post- menopauză	254	0.72	0.47-1.12

*un risc relativ (TAC/FAC) mai mic de 1 indică faptul că TAC este asociat cu o supraviețuire liberă de boală mai mare comparativ cu FAC.

Analize subgrup experimental pentru supraviețuirea liberă de boală la paciente care întrunesc criteriile St. Gallen 2009 pentru chimioterapie – (populație ITT) au fost efectuate și prezentate mai jos

Subgrupuri	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Risc relativ (TAC/FAC) (95% CI)	valoare p
Întrunind indicația relativă pentru chimioterapie ^a				
Nu	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Da	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docetaxel, doxorubicină și ciclofosamidă

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicină și ciclofosamidă

ÎI = interval de încredere; ER = receptor pentru estrogen

PR = receptor pentru progesteron

^a ER/PR-negativ sau grad 3 sau dimensiune a tumorii >5 cm

Riscul relativ a fost estimat utilizând modelul Cox de risc proporțional cu grupul de tratament ca factor.

Docetaxel în monoterapie

Două studii randomizate comparative de fază III, efectuate cu docetaxel în doza și regimul recomandate de 100 mg/m² o dată la 3 săptămâni, au inclus în total 326 pacienți cu cancer mamar metastazat cu eșec la terapia cu agenți alchilanți, respectiv 392 pacienți cu cancer mamar metastazat cu eșec la terapia cu antraciline.

La pacienții cu eșec la terapia cu agenți alchilanți, docetaxelul a fost comparat cu doxorubicina (75 mg/m² o dată la 3 săptămâni). Docetaxelul a crescut rata de răspuns (52% față de 37%, $p = 0,01$) și a scăzut timpul până la obținerea răspunsului (12 săptămâni față de 23 săptămâni, $p = 0,007$), fără a afecta timpul de supraviețuire totală (docetaxel 15 luni față de doxorubicină 14 luni, $p = 0,38$) sau timpul până la progresie (docetaxel 27 săptămâni față de doxorubicină 23 săptămâni, $p = 0,54$). Dintre pacienții tratați cu docetaxel, trei (2%) au întrerupt definitiv tratamentul datorită retenției de lichide, în comparație cu 15 pacienți tratați cu doxorubicină (9%), care au întrerupt definitiv tratamentul datorită toxicității cardiace (trei cazuri de insuficiență cardiacă congestivă letală).

La pacienții cu eșec la terapia cu antraciline, docetaxelul a fost comparat cu tratamentul combinat cu mitomicină C și vinblastină (12 mg/m² o dată la 6 săptămâni și 6 mg/m² o dată la 3 săptămâni). Docetaxelul a crescut rata de răspuns (33% față de 12%, $p < 0,0001$), a prelungit timpul până la progresie (19 săptămâni față de 11 săptămâni, $p = 0,0004$) și a prelungit supraviețuirea totală (11 luni față de 9 luni, $p = 0,01$).

În timpul acestor două studii de fază III, profilul de siguranță al docetaxelului a fost în concordanță cu cel observat în studiile de fază II (vezi pct. 4.8).

A fost efectuat un studiu cu medicație cunoscută, multicentric, randomizat, de fază III, pentru a compara docetaxel în monoterapie cu paclitaxel, în tratamentul cancerului mamar avansat la pacienți a căror terapie anterioară ar fi trebuit să includă o antraciclină. În total, 449 pacienți au fost randomizate pentru a primi fie docetaxel în monoterapie 100 mg/m², sub formă de perfuzie cu durată de 1 oră, fie paclitaxel 175 mg/m², sub formă de perfuzie cu durată de 3 ore. Ambele regimuri au fost administrate o dată la 3 săptămâni. Fără a influența obiectivul final principal sau rata de răspuns global (32% față de 25%, $p = 0,10$), docetaxelul a prelungit timpul mediu până la progresie (24,6 săptămâni față de 15,6 săptămâni; $p < 0,01$) și timpul mediu de supraviețuire (15,3 luni față de 12,7 luni; $p = 0,03$).

La docetaxel în monoterapie au fost observate mai multe evenimente adverse de gradul 3/4 (55,4%), comparativ cu paclitaxel (23,0%).

Docetaxel în asociere cu doxorubicină

Un studiu amplu, randomizat, de fază III, care a inclus 429 pacienți cu boală metastatică netratată anterior, a fost realizat cu doxorubicină 50 mg/m² în asociere cu docetaxel 75 mg/m² (ramura AT) comparativ cu doxorubicină 60 mg/m² în asociere cu ciclofosfamidă 600 mg/m² (ramura AC). Ambele regimuri s-au administrat în ziua 1 o dată la 3 săptămâni.

- Timpul până la progresie (TPP) a fost semnificativ mai lung în ramura AT comparativ cu ramura AC ($p = 0,0138$). TPP mediu a fost de 37,3 săptămâni (CI 95%: 33,4 - 42,1) în ramura AT și de 31,9 săptămâni (CI 95%: 27,4 - 36,0) în ramura AC.
- Rata de răspuns global (RRG) a fost semnificativ mai mare în ramura AT comparativ cu ramura AC ($p = 0,009$). RRG a fost de 59,3% (CI 95%: 52,8 - 65,9) în ramura AT comparativ cu 46,5% (CI 95%: 39,8 - 53,2) în ramura AC.

În acest studiu, în ramura AT a existat o incidență mai mare a neutropeniei severe (90% față de 68,6%), neutropeniei febrile (33,3% față de 10%), infecțiilor (8% față de 2,4%), diareei (7,5% față de 1,4%), asteniei (8,5% față de 2,4%) și durerii (2,8% față de 0%), comparativ cu ramura AC. Pe de altă parte, în ramura AC a existat o incidență crescută a anemiei severe (15,8% față de 8,5%) comparativ cu ramura AT și, în plus, o incidență crescută a toxicității cardiace severe: insuficiență cardiacă congestivă (3,8% față de 2,8%), scădere absolută a FEVS > 20% (13,1% față de 6,1%), scădere absolută a FEVS > 30% (6,2% față de 1,1%). Decesul de cauză toxică a survenit la 1 pacientă din ramura AT (insuficiență cardiacă congestivă) și la 4 pacienți din ramura AC (1 prin șoc septic și 3 prin insuficiență cardiacă congestivă).

În ambele ramuri, calitatea vieții, măsurată prin chestionarul EORTC, a fost comparabilă și stabilă în timpul tratamentului și al perioadei de urmărire.

Docetaxel în asociere cu trastuzumab

Docetaxel în asociere cu trastuzumab a fost studiat pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar metastazat ale căror tumori exprimă în exces HER2 și care nu au primit chimioterapie anterioară pentru boala metastatică. O sută optzeci și șase de pacienți au fost randomizate pentru a primi docetaxel (100 mg/m^2), cu sau fără trastuzumab, dintre care 60% din pacienți au primit anterior chimioterapie adjuvantă pe bază de antraciline. Docetaxel plus trastuzumab a fost eficient la pacienți, indiferent dacă primiseră sau nu terapie adjuvantă prealabilă cu antraciline. În acest studiu pivot, principala metodă de testare utilizată pentru a determina prezența HER2 a fost imunohistochimia (IHC). O mică parte din pacienți au fost testate utilizând hibridizarea *in situ* cu fluorescență (FISH). În acest studiu, 87% din pacienți au avut boală IHC 3+ și 95% din pacienții incluse au avut boală IHC 3+ și/sau pozitivă la testul FISH. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Parametru	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Rată de răspuns (CI 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durată medie a răspunsului (luni) (CI 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
TPP mediu (luni) (CI 95%)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Supraviețuire medie (luni) (CI 95%)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TPP = timpul până la progresie; „ne” indică faptul că nu a putut fi estimat sau nu a fost încă atins.

¹ Set complet de analize (în intenția de tratament)

² Supraviețuire medie estimată

Docetaxel în asociere cu capecitabină

Datele unui studiu clinic de fază III, multicentric, randomizat, controlat susțin utilizarea docetaxelului în asociere cu capecitabină în tratamentul pacienților cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul terapiei citotoxice care a inclus o antracilină. În acest studiu, 255 pacienți au fost randomizate pentru tratament cu docetaxel (75 mg/m^2 sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, o dată la 3 săptămâni) și capecitabină (1250 mg/m^2 de două ori pe zi timp de 2 săptămâni, urmat de 1 săptămână pauză). 256 pacienți au fost randomizate pentru tratament cu docetaxel în monoterapie (100 mg/m^2 sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, o dată la 3 săptămâni). Supraviețuirea a fost superioară în ramura cu docetaxel + capecitabină ($p = 0,0126$). Supraviețuirea medie a fost de 442 de zile (docetaxel + capecitabină) față de 352 zile (docetaxel în monoterapie). Ratele de răspuns obiectiv global în rândul întregii populații randomizate (evaluarea investigatorului) au fost de 41,6% (docetaxel + capecitabină) față de 29,7% (docetaxel în monoterapie); $p = 0,0058$. Timpul până la progresia bolii fost superior în ramura cu docetaxel + capecitabină ($p < 0,0001$). Timpul mediu până la progresie a fost de 186 zile (docetaxel + capecitabină) față de 128 zile (docetaxel în monoterapie).

Cancer bronhopulmonar non-microcelular

Pacienți tratați anterior cu chimioterapice, cu sau fără radioterapie

Într-un studiu de fază III, care a inclus pacienți tratați anterior, timpul până la progresie (12,3 săptămâni față de 7 săptămâni) și timpul de supraviețuire totală au fost semnificativ mai lungi pentru docetaxel în doză de 75 mg/m^2 comparativ cu cea mai bună terapie de susținere. Rata de supraviețuire la 1 an a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă în ramura cu docetaxel (40%) față de CBTS (16%).

La pacienții tratați cu docetaxel 75 mg/m^2 s-a redus necesarul de analgezice morfince ($p < 0,01$), analgezice non-morfince ($p < 0,01$), alte medicamente asociate bolii ($p = 0,06$) și radioterapie ($p < 0,01$) comparativ cu cei tratați prin CBTS.

Rata de răspuns global a fost de 6,8% la pacienții evaluabili, iar durata medie a răspunsului a fost de 26,1 săptămâni.

Docetaxel în asociere cu derivați de platină la pacienții care nu au mai primit chimioterapie

Într-un studiu de fază III, 1218 pacienți cu CBPNM nerezecabil, în stadiul IIIB sau IV, cu SPK de 70% sau mai mare și care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune, au fost randomizați pentru docetaxel (T) 75 mg/m² sub formă de perfuzie cu durată de 1 oră, urmat imediat de cisplatină (Cis) 75 mg/m² timp de 30-60 minute o dată la 3 săptămâni (TCis), docetaxel 75 mg/m² sub formă de perfuzie cu durată de 1 oră în asociere cu carboplatină (ASC 6 mg/ml min) timp de 30-60 minute o dată la 3 săptămâni sau vinorelbina (V) 25 mg/m² administrată timp de 6-10 minute în zilele 1, 8, 15, 22, urmată de cisplatină 100 mg/m² administrată în ziua 1 a ciclurilor repetată o dată la 4 săptămâni (VCis).

Datele despre supraviețuire, timpul mediu până la progresie și ratele de răspuns pentru două ramuri ale studiului sunt prezentate în tabelul următor:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analiză statistică
Supraviețuire totală (Obiectivul final principal):			
Supraviețuire medie (luni)	11,3	10,1	Raport de risc: 1,122 [CI 97,2%: 0,937; 1,342]*
Supraviețuire la 1 an (%)	46	41	Diferență de tratament: 5,4% [CI 95%: -1,1; 12,0]
Supraviețuire la 2 ani (%)	21	14	Diferență de tratament: 6,2% [CI 95%: 0,2; 12,3]
Timpul mediu până la progresie (săptămâni):	22,0	23,0	Raport de risc: 1,032 [CI 95%: 0,876; 1,216]
Rată de răspuns global (%):	31,6	24,5	Diferență de tratament: 7,1% [CI 95%: 0,7; 13,5]

*: Corectat pentru comparații multiple și ajustat pentru factorii de stratificare (stadiul bolii și regiunea tratamentului), pe baza populației de pacienți evaluabili.

Obiectivele finale secundare au inclus modificarea durerii, evaluarea globală a calității vieții prin EuroQoL-5D, Scala simptomelor cancerului bronhopulmonar și modificările scorului de performanță Karnofsky. Rezultatele pentru aceste obiective finale au susținut rezultatele pentru obiectivele finale principale.

Pentru combinația docetaxel/ carboplatină, nu a putut fi demonstrată o eficacitate echivalentă sau non-inferioară față de tratamentul combinat de referință VCis.

Cancer de prostată

Siguranța și eficacitatea docetaxelului în asociere cu prednison sau prednisolon la pacienții cu cancer de prostată metastazat hormono-rezistent au fost evaluate într-un studiu de fază III, multicentric, randomizat. În total, 1006 pacienți cu SPK > 60 au fost randomizați în următoarele grupuri:

- docetaxel 75 mg/m², o dată la 3 săptămâni timp de 10 cicluri.
- docetaxel 30 mg/m², administrat săptămânal în primele 5 săptămâni dintr-un ciclu de 6 săptămâni, timp de 5 cicluri.
- mitoxantronă 12 mg/m², o dată la 3 săptămâni timp de 10 cicluri

Toate cele trei regimuri au fost administrate în asociere cu prednison sau prednisolon 5 mg de două ori pe zi, continuu.

Pacienții care au primit docetaxel o dată la 3 săptămâni au demonstrat o supraviețuire totală semnificativ mai lungă decât cei tratați cu mitoxantronă. Prolungirea supraviețuirii observată în grupul care a primit docetaxel săptămânal nu a fost statistic semnificativă față de grupul de control cu mitoxantronă. Obiectivele finale de eficacitate pentru ramura cu docetaxel față de ramura de control sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Obiectiv final	Docetaxel o dată la 3 săptămâni	Docetaxel în Fiecare săptămână	Mitoxantronă o dată la 3 săptămâni
Număr de pacienți	335	334	337
Supraviețuire medie (luni)	18,9	17,4	16,5
CI 95%	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Raport de risc	0,761	0,912	--
CI 95%	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
valoare p†*	0,0094	0,3624	--
Număr de pacienți	291	282	300
Rată de răspuns ASP** (%)	45,4	47,9	31,7
CI 95%	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
valoare p*	0,0005	<0,0001	--
Număr de pacienți	153	154	157
Rată de răspuns al durerii (%)	34,6	31,2	21,7
CI 95%	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
valoare p*	0,0107	0,0798	--
Număr de pacienți	141	134	137
Rată de răspuns tumoral (%)	12,1	8,2	6,6
CI 95%	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
valoare p*	0,1112	0,5853	--

†Test log rank stratificat

*Prag de semnificație statistică = 0,0175

**ASP: Antigen specific prostatic

Având în vedere că docetaxel administrat săptămânal a avut un profil de siguranță ușor mai bun decât docetaxel administrat o dată la 3 săptămâni, este posibil ca anumiți pacienți să prezinte beneficii în urma docetaxelului administrat săptămânal.

Nu au fost observate diferențe statistice între grupurile de tratament în ceea ce privește Calitatea globală a vieții.

Adenocarcinom gastric

A fost efectuat un studiu multicentric, cu medicație cunoscută, randomizat, pentru a se evalua siguranța și eficacitatea docetaxelului în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastro-esofagiene, care nu au primit chimioterapie anterioară pentru boala metastatică. În total, 445 pacienți cu SPK > 70 au fost tratați fie cu docetaxel (T) (75 mg/m² în ziua 1) în asocieră cu cisplatină (C) (75 mg/m² în ziua 1) și 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² pe zi, timp de 5 zile), fie cu cisplatină (100 mg/m² în ziua 1) și 5-fluorouracil (1000 mg/m² pe zi, timp de 5 zile). Durata unui ciclu de tratament a fost de 3 săptămâni pentru ramura TCF și de 4 săptămâni pentru ramura CF. Numărul mediu de cicluri administrate unui pacient a fost de 6 (interval de 1-16) pentru ramura TCF, comparativ cu 4 (interval de 1-12) pentru ramura CF. Timpul până la progresie (TPP) a fost obiectivul final principal. Reducerea riscului de progresie a fost de 32,1% și a fost asociată cu un TPP semnificativ mai lung (p = 0,0004) în favoarea ramurii TCF. Supraviețuirea totală a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă (p = 0,0201) în favoarea ramurii TCF, cu o reducere a riscului de mortalitate de 22,7%. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Eficacitatea docetaxelului în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric

Obiectiv final	TCF n = 221	CF n = 224
TPP mediu (luni) (CI 95%)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Raport de risc (CI 95%) *valoare p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Supraviețuire medie (luni) (CI 95%) '	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Estimată la 2 ani (%)	18,4	8,8
Raport de risc (CI 95%) *valoare p	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Rată de răspuns global (RC+RP) (%)	36,7	25,4
valoare p	0,0106	
Boală progresivă ca cel mai bun răspuns global (%)	16,7	25,9

* Test log rank nestratificat

Analizele subgrupurilor în funcție de vârstă, sex și rasă au favorizat sistematic ramura TCF comparativ cu ramura CF.

O analiză actualizată a supraviețuirii efectuată cu o durată medie de urmărire de 41,6 luni, nu a mai arătat o diferență statistic semnificativă, deși întotdeauna în favoarea regimului TCF, și a arătat că beneficiul TCF față de CF se observă clar între 18 și 30 luni de urmărire.

Per ansamblu, calitatea vieții (CV) și rezultatele privind beneficiul clinic au indicat sistematic o îmbunătățire în favoarea ramurii TCF. Pacienții tratați cu TCF au avut un timp mai lung până la deteriorarea definitivă cu 5% a indicelui global al sănătății conform chestionarului QLQ-C30 ($p = 0,0121$) și un timp mai lung până la agravarea definitivă a scorului de performanță Karnofsky ($p = 0,0088$) comparativ cu pacienții tratați cu CF.

Cancer al capului și gâtului

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX323)

Siguranța și eficacitatea Docefrez pentru tratamentul de inducție la pacienți cu carcinom scuamocelular al capului și gâtului (CCSCG) au fost evaluate într-un studiu de fază III, randomizat, cu medicație cunoscută, multicentric (TAX323). În acest studiu, 358 pacienți cu CCSCG avansat loco-regional, inoperabil, cu scor de performanță OMS 0 sau 1, au fost randomizați într-unul din cele două ramuri de tratament. Pacienții din ramura cu docetaxel au primit docetaxel 75 mg/m^2 urmat de cisplatină (P) 75 mg/m^2 urmată de 5-fluorouracil (F) 750 mg/m^2 pe zi sub formă de perfuzie continuă timp de 5 zile. Acest regim de tratament a fost administrat la fiecare trei săptămâni timp de 4 cicluri în cazul în care cel puțin un răspuns minor ($\geq 25\%$ reducere în dimensiunea tumorii măsurată bidimensional) a fost observat după 2 cicluri. La sfârșitul chimioterapiei, într-un interval minim de 4 săptămâni și într-un interval maxim de 7 săptămâni, pacienții a căror boală nu a progresat au primit radioterapie (RT) conform ghidurilor instituționale timp de 7 săptămâni (TPF/RT). Pacienții din ramura cu comparator au primit cisplatină (P) 100 mg/m^2 urmată de 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 pe zi timp de 5 zile. Acest regim de tratament a fost administrat la fiecare trei săptămâni timp de 4 cicluri în cazul în care s-a observat cel puțin un răspuns minor ($\geq 25\%$ reducere în dimensiunea tumorii măsurată bidimensional) după 2 cicluri. La sfârșitul chimioterapiei, într-un interval minim de 4 săptămâni și într-un interval maxim de 7 săptămâni, pacienții a căror boală nu a progresat au primit radioterapie (RT) conform ghidurilor instituționale timp de 7 săptămâni (PF/RT).

Radioterapia loco-regională s-a efectuat într-o fracție convențională (1,8 Gy - 2,0 Gy o dată pe zi, 5 zile pe săptămână cu o doză totală de 66 până la 70 Gy) sau în regim accelerat/hiperfracționat (de două ori pe zi, cu un interval interfracție de minim 6 ore, timp de 5 zile pe săptămână). Pentru formele de radioterapie accelerată s-a recomandat o doză totală de 70 Gy, iar pentru formele de radioterapie hiperfracționată, 74 Gy. Rezecția chirurgicală a fost permisă după chimioterapie, înainte sau după radioterapie. Pacienții din ramura de tratament TPF au primit profilaxie antibiotică cu ciprofloxacina 500 mg de două ori pe zi, administrată

oral, timp de 10 zile începând din a 5-a zi a fiecărui ciclu sau un echivalent. Obiectivul final principal în acest studiu, supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP), a fost semnificativ mai mare în ramura de tratament cu TPF comparativ cu PF, $p = 0,0042$ (SFP medie: 11,4 luni față de 8,3 luni) cu un timp total mediu de urmărire de 33,7 de luni. De asemenea, supraviețuirea medie totală a fost semnificativ mai mare în favoarea ramurii TPF comparativ cu PF (ST medie: 18,6 luni față de 14,5 luni) cu o scădere a riscului mortalității de 28%, $p = 0,0128$.

Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Eficacitatea docetaxelului în tratamentul de inducție la pacienți cu CCSCG avansat loco-regional, inoperabil
(Analiză a populației cu intenție de tratament)

Obiectiv final	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Supraviețuire medie fără progresie a bolii (luni) (CI 95%)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Raport de risc ajustat (CI 95%)	0,70 (0,55-0,89)	
*valoare p	0,0042	
Supraviețuire medie fără progresie a bolii (luni) (CI 95%)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Raport de risc ajustat (CI 95%)	0,72 (0,56-0,93)	
*valoare p	0,0128	
Cel mai bun răspuns global la chimioterapie (%) (CI 95%)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***valoare p	0,006	
Cel mai bun răspuns global la tratamentul de studiu [chimioterapie +/- radioterapie] (%) (CI 95%)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
*** valoare p	0,006	
Durata medie de răspuns la chimioterapie ± radioterapie (luni) (CI 95%)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Raport de risc (CI 95%)	0,72 (0,52-0,99)	
**valoare p	0,0457	

Un raport de risc sub 1 favorizează Docefrez + cisplatină + 5-FU

* Model Cox (ajustare pentru localizarea primară a tumorii, stadii clinice T și N și PSWHO)

** Test log rank

*** Test chi-pătrat

Parametrii calității vieții

Pacienții tratați cu TPF au prezentat o deteriorare semnificativ mai mică a scorului global de sănătate comparativ cu cei tratați cu PF ($p = 0,01$, utilizând scala EORTC QLQ-C30).

Parametrii de beneficiu clinic

Scala scorului de performanță pentru sub-scalele (PSS-HN) specifice capului și gâtului, concepute să măsoare inteligibilitatea vorbirii, capacitatea de a mânca în public și normalitatea regimului alimentar au fost semnificativ în favoarea TPF comparativ cu PF.

Timpul mediu până la prima deteriorare a scorului de performanță OMS a fost semnificativ mai lung în ramura cu TPF comparativ cu PF. Scorul de intensitate a durerii s-a îmbunătățit în timpul tratamentului în ambele grupuri de tratament indicând o abordare terapeutică adecvată a durerii.

- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX324)

Siguranța și eficacitatea docetaxelului în tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom scuamocelular avansat loco-regional al capului și gâtului (CCSCG) au fost evaluate într-un studiu de fază III, randomizat, multicentric, cu medicație cunoscută (TAX 324). În acest studiu, 501 pacienți cu CCSCG avansat loco-regional și cu scor de performanță OMS 0 sau 1 au fost randomizați într-unul din cele două ramuri. Populația studiului a inclus pacienți cu tumoră tehnic nerezecabilă, pacienți cu probabilitate mică de vindecare chirurgical și pacienți la care se țintește păstrarea organului. Evaluarea eficacității și siguranței s-a făcut numai pe baza obiectivelor finale de supraviețuire, iar succesul păstrării organului nu a fost luat în considerare în mod oficial. Pacienții din ramura cu docetaxel au primit docetaxel (T) 75 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă în ziua 1, urmat de cisplatină (P) 100 mg/m² administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² pe zi, sub formă de perfuzie intravenoasă continuă din ziua 1 până în ziua 4. Ciclurile s-au repetat la fiecare 3 săptămâni, de câte 3 ori. Toți pacienții care nu au avut boală progresivă au primit chimioradioterapie (CRT) conform protocolului (TPF/CRT). Pacienții din ramura cu comparator au primit cisplatină (P) 100 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute până la trei ore în ziua 1, urmată de perfuzie intravenoasă continuă cu 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² pe zi din ziua 1 până în ziua 5. Ciclurile s-au repetat la fiecare 3 săptămâni de câte 3 ori. Toți pacienții care nu au avut boală progresivă au primit CRT conform protocolului (PF/CRT).

Pacienții din ambele ramuri de tratament au primit CRT timp de 7 săptămâni după chimioterapia de inducție cu un interval minim de 3 săptămâni și nu mai târziu de 8 săptămâni după începerea ultimului ciclu (ziua 22 până în ziua 56 din ultimul ciclu). În timpul radioterapiei, s-a administrat săptămânal carboplatină (ASC 1,5) sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, în maxim 7 doze. Radioterapia a fost aplicată cu echipament de megavoltaj cu fracționare o dată pe zi (2 Gy pe zi, 5 zile pe săptămână timp de 7 săptămâni, în doză totală de 70-72 Gy). Intervenția chirurgicală la nivelul localizării primare a bolii și/sau la nivelul gâtului a putut fi luată în considerare în orice moment după încheierea CRT. Toți pacienții din ramura cu docetaxel au primit antibioterapie profilactică. Obiectivul final principal de eficacitate în acest studiu, supraviețuirea totală (ST), a fost semnificativ mai mare (test log rank, $p = 0,0058$) în cazul schemei de tratament cu docetaxel, comparativ cu PF (ST medie 70,6 față de 30,1 luni), cu reducere a riscului de mortalitate de 30% comparativ cu PF (raport de risc (RR) = 0,70, interval de încredere (CI 95% = 0,54-0,90), cu timp total mediu de urmărire de 41,9 luni. Obiectivul final secundar, SFP, a demonstrat o reducere a riscului de progresie a bolii sau deces de 29% și o ameliorare a SFP medii la 22 de luni (35,5 luni pentru TPF și 13,1 pentru PF). De asemenea, aceasta a fost statistic semnificativă cu un RR de 0,71 CI 95% 0,56 - 0,90; test log rank $p = 0,004$.

Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Eficacitatea docetaxelului în tratamentul de inducție al pacienților cu CCSCG avansat loco-regional (analiza populației cu intenție de tratament)

Obiectiv final	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Supraviețuire totală medie (luni) (CI 95%)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Raport de risc: (CI 95%)	0,70 (0,54-0,90)	
*valoare p	0,0058	
SFP medie (luni) (CI 95%)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Raport de risc: (CI 95%)	0,71 (0,56 - 0,90)	
**valoare p	0,004	
Cel mai bun răspuns global (CR + PR) la chimioterapie (%)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
(CI 95%)	0,070	
***valoare p	0,070	
Cel mai bun răspuns global (CR + PR) la tratamentul de studiu [chimioterapie +/- chimioradioterapie] (%)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
(CI 95%)	0,209	
***valoare p	0,209	

Un raport de risc sub 1 favorizează docetaxel + cisplatină + fluorouracil

*test log-rank neajustat

** test log-rank neajustat, fără a fi ajustat pentru comparații multiple

*** test chi-pătrat, fără a fi ajustat pentru comparații multiple

NA - nu este cazul

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica docetaxelului a fost evaluată la pacienți cu cancer după administrarea a 20-115 mg/m² în studiile de fază I. Profilul cinetic al docetaxelului nu depinde de doză și corespunde unui model farmacocinetic tricompartmental, cu timpi de înjumătățire pentru fazele α , β și γ , de 4 minute, 36 minute și, respectiv, 11,1 ore. Faza tardivă se datorează, parțial, unui eflux relativ lent al docetaxelului din compartimentul periferic. După administrarea unei doze de 100 mg/m² în perfuzie de o oră, s-a realizat o medie a concentrației plasmatice maxime de 3,7 μ g/ml, cu o valoare ASC corespunzătoare de 4,6 h. μ g/ml. Valorile medii ale clearance-ului corporal total și volumului relativ de distribuție la starea de echilibru au fost de 21 l/h/m², respectiv, de 113 l. Variațiile interindividuale ale clearance-ului corporal total au fost de aproximativ 50%. Docetaxelul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de peste 95%.

Un studiu cu docetaxel marcat cu ¹⁴C s-a efectuat la trei pacienți cu cancer. Docetaxelul s-a eliminat prin urină și fecale, după o metabolizare oxidativă mediată de citocromul P-450 a grupului esteric terț-butil, în decurs de 7 zile, excreția prin urină și fecale reprezentând aproximativ 6%, respectiv, 75% din doza administrată marcată radioactiv. Aproximativ 80% din radioactivitatea regăsită în fecale se excretă în primele 48 ore după perfuzie, sub forma unui metabolit inactiv major, 3 metaboliți inactivi minori și foarte mici cantități de produs medicamentos nemodificat.

O analiză farmacocinetică populațională s-a efectuat cu docetaxel la 577 pacienți. Parametrii farmacocinetici estimați prin model s-au apropiat de cei estimați în studiile de fază I. Farmacocinetica docetaxelului nu a depins de vârsta sau sexul pacientului. La un număr mic de pacienți (n = 23) cu rezultate ale analizelor biochimice sugerând insuficiență hepatică ușoară până la moderată (ALT, AST > 1,5 ori LSVN, asociate cu fosfataza alcalină > 2,5 ori LSVN), clearance-ul total a fost redus în medie cu 27% (vezi pct. 4.2). Clearance-ul docetaxelului nu a fost modificat la pacienții cu retenție lichidiană ușoară până la moderată și nu există date disponibile pentru pacienții cu retenție lichidiană severă.

În cazul administrării în asociere cu doxorubicină, docetaxelul nu influențează clearance-ul doxorubicinei și concentrațiile plasmatice ale doxorubicinolului (metabolitul doxorubicinei). Farmacocinetica docetaxelului, doxorubicinei și ciclofosfamidei nu a fost influențată de administrarea concomitentă a acestora.

Un studiu de fază I care a evaluat efectul capecitabinei asupra farmacocineticii docetaxelului și invers nu a arătat niciun efect al capecitabinei asupra farmacocineticii docetaxelului (C_{max} și ASC) și niciun efect al docetaxelului asupra farmacocineticii unui metabolit relevant al capecitabinei, 5'-DFUR.

Clearance-ul docetaxelului în terapie asociată cu cisplatină a fost similar cu cel observat în monoterapie. Profilul farmacocinetic al cisplatinei administrate la scurt timp după perfuzia cu docetaxel este similar cu cel observat în cazul cisplatinei în monoterapie.

Administrarea în asociere a docetaxelului cu cisplatină și 5-fluorouracil la 12 pacienți cu tumori solide nu a avut nicio influență asupra farmacocineticii fiecărui medicament în parte.

Efectul prednisonului asupra farmacocineticii docetaxelului administrat cu premedicație standard cu dexametazonă a fost studiat la 42 pacienți. Nu s-a observat niciun efect al prednisonului asupra farmacocineticii docetaxelului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Potențialul carcinogen al docetaxelului nu a fost studiat.

Docetaxelul a dovedit potențial mutagen în studiile *in vitro* pe micronuclei și în testul aberațiilor cromozomiale efectuat pe celule CHO-K1, precum și *in vivo* în testul micronucleilor la șoarece. Cu toate acestea, nu a indus mutagenitate în testul Ames sau analiza de mutație genică CHO/HGPRT. Aceste rezultate sunt în concordanță cu activitatea farmacologică a docetaxelului.

Reacțiile adverse la nivelul testiculelor, observate în studiile de toxicitate efectuate la rozătoare, sugerează faptul că docetaxelul poate afecta fertilitatea masculină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Solvent:

Etanol anhidru

Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

A nu se utiliza niciun echipament sau dispozitiv din PVC. Docefrez este incompatibil cu echipamentele sau dispozitivele din PVC.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon

24 luni

Soluție reconstituită

Soluția reconstituită conține 24 mg docetaxel/ml și trebuie utilizată imediat după preparare.

Stabilitatea fizică și chimică a soluției reconstituite a fost demonstrată pentru o perioadă de 8 ore dacă este păstrată la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C sau sub 25°C, iar în cazul soluției perfuzabile finale, pentru o perioadă de 4 ore la temperaturi sub 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2 - 8°C, decât dacă reconstituirea și diluarea ulterioară au avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit și diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Docefrez 20 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon cu pulbere:

Flacon din sticlă incoloră de tip I, cu capacitatea de 5 ml, prevăzut cu dop gri din cauciuc bromobutilic și capsă de siguranță flip-off din aluminiu de culoare verde închis.

Flacon cu solvent:

Flacon din sticlă incoloră de tip I, cu capacitatea de 1 ml, prevăzut cu dop gri din cauciuc bromobutilic și capsă de siguranță flip-off din aluminiu de culoare albastru închis.

Fiecare cutie conține:

- un flacon unidoză cu pulbere cu 20 mg docetaxel (surplus de 22%: 24,4 mg) și
- un flacon unidoză cu solvent cu 1 ml solvent pentru Docefrez

Surplusurile sunt incluse pentru a asigura că, în urma diluării cu întregul volum al flaconului cu solvent însoțitor, volumul minim extractibil al concentratului reconstituit conținând 20 mg sau, respectiv, 80 mg docetaxel poate fi extras din flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Docetaxel este un medicament antineoplazic și, asemenea altor compuși potențial citotoxici, trebuie exercitată prudență la prepararea soluțiilor de docetaxel. Trebuie utilizată o tehnică aseptică adecvată în toate etapele.

Dacă docetaxel pulbere, concentrat reconstituit sau soluție perfuzabilă intră în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun din abundență. Dacă docetaxel pulbere, concentrat reconstituit sau soluție perfuzabilă intră în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu apă din abundență.

Atât concentratul reconstituit, cât și soluția perfuzabilă trebuie inspectate vizual înainte de utilizare. Orice soluție ce conține un precipitat trebuie aruncată.

A nu se utiliza niciun echipament sau dispozitiv din PVC. Docefrez este incompatibil cu echipamentele sau dispozitivele din PVC.

Docefrez pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este exclusiv de unică folosință.

Instrucțiuni de reconstituire

Pot fi necesare mai multe flacoane pentru a obține doza dorită pentru pacient. De exemplu, pentru o doză de 140 mg docetaxel ar fi necesare o cutie de 80 mg și trei cutii de 20 mg. Numărul necesar de flacoane cu Docefrez pulbere trebuie lăsat să atingă temperatura camerei (între 15°C - 25°C) timp de 5 minute.

Utilizând o seringă cu un ac, întregul conținut al flaconului corect cu solvent pentru Docefrez trebuie extras și injectat în flacoanele respective cu Docefrez pulbere.

Se agită energic pentru o solubilizare completă a pulberii (pulberea se va dizolva în mai puțin de 90 secunde).

Soluția reconstituită conține aproximativ 24 mg/ml docetaxel și trebuie utilizată imediat după preparare.

Prepararea soluției perfuzabile După reconstituire, fiecare flacon conține un volum extractibil de aproximativ 0,84 ml concentrat, echivalent cu aproximativ 20 mg docetaxel.

Volumul de concentrat (24 mg/ml docetaxel) corespunzător dozei dorite (mg) pentru pacient trebuie extras (din numărul adecvat de flacoane) utilizând seringi gradate prevăzute cu un ac.

Acest volum de concentrat trebuie injectat într-o pungă sau un flacon de perfuzie de 250 ml, conținând fie soluție perfuzabilă de glucoză de 50 mg/ml (5%), fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%).

Dacă este necesară o doză de docetaxel mai mare de 200 mg, trebuie utilizat un volum mai mare de vehicul de perfuzie, astfel încât să nu se depășească o concentrație de 0,74 mg/ml docetaxel în soluția perfuzabilă finală.

Soluția din punga sau flaconul de perfuzie trebuie omogenizată manual prin mișcări oscilante.

Mod de administrare

Soluția perfuzabilă de docetaxel trebuie utilizată în decurs de 4 ore și trebuie administrată pe cale aseptică sub formă de perfuzie cu durată de 1 oră la temperatura camerei și în condiții de iluminat normale.

Eliminare

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olanda

tel: +31-23-5685501

fax: +31-23-5685505

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/630/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10 mai 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): [://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Docefrez 80 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon unidoză de pulbere conține docetaxel (anhidru) 80 mg.
După reconstituire, 1 ml de concentrat conține docetaxel 24 mg.

Excipienți: solventul conține 35,4% (m/m) etanol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere albă liofilizată.

Solventul este o soluție vâscoasă, limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer mamar

Docefrez este indicat, în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă, pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu:

- cancer mamar operabil, cu ganglioni pozitivi
- cancer mamar operabil, cu ganglioni negativi.

Pentru pacienții cu cancer mamar operabil, cu ganglioni negativi, tratamentul adjuvant trebuie limitat la pacienții care pot beneficia de chimioterapie, în conformitate cu criteriile stabilite la nivel internațional pentru tratamentul de primă intenție al cancerului mamar precoc (vezi pct. 5.1).

Docefrez este indicat, în asociere cu doxorubicină, pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, care nu au primit anterior tratament citotoxic pentru această afecțiune.

Docefrez este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul tratamentului citotoxic. Chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus o antraciclină sau un agent alchilant.

Docefrez este indicat, în asociere cu trastuzumab, pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar metastazat ale căror tumori exprimă în exces HER2 și care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

Docefrez este indicat, în asociere cu capecitabină, pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei citotoxice. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclină.

Cancer bronhopulmonar altul decât cu celule mici

Docefrez este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar altul decât cu celule mici avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei prealabile.

Docefrez este indicat, în asociere cu cisplatină, pentru tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar altul decât cu celule mici nerezecabil, avansat loco-regional sau metastazat, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune.

Cancer de prostată

Docefrez este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienților cu cancer de prostată metastazat, hormono-rezistent.

Adenocarcinom gastric

Docefrez este indicat, în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil, pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastroesofagiene, care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

Cancer al capului și gâtului

Docefrez în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil este indicat pentru tratamentul de inducție al pacienților cu carcinom scuamocelular al capului și gâtului avansat loco-regional.

4.2 Doze și mod de administrare

Utilizarea docetaxel trebuie efectuată numai în unități specializate în administrarea chimioterapiei citotoxice și numai sub supravegherea unui medic calificat în administrarea chimioterapiei antineoplazice (vezi pct 6.6).

Doza recomandată

Pentru cancerul mamar, cancerul bronhopulmonar non-microcelular, cancerul gastric și cancerul capului și gâtului, începând cu o zi înainte de administrarea docetaxelului, dacă nu există contraindicații, se poate utiliza o premedicație cu un corticosteroid pe cale orală, cum este dexametazona 16 mg pe zi (de exemplu, 8 mg de 2 ori pe zi) timp de 3 zile (vezi pct. 4.4). Profilactic se pot utiliza G-CSF pentru reducerea riscului de hemotoxicitate.

Pentru cancerul de prostată, datorită utilizării concomitente de prednison sau prednisolon, regimul de premedicație recomandat este cu 8 mg dexametazonă pe cale orală la 12 ore, 3 ore și 1 oră înainte de perfuzia cu docetaxel (vezi pct. 4.4).

Docetaxelul se administrează sub formă de perfuzie cu durată de o oră o dată la 3 săptămâni.

Cancer mamar

Pentru tratamentul adjuvant al cancerului mamar operabil, cu și fără interesare ganglionară, doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m² administrat la o oră după administrarea de doxorubicină 50 mg/m² și ciclofosamidă 500 mg/m² o dată la 3 săptămâni, timp de 6 cicluri (schema de tratament TAC) (a se vedea, de asemenea, Ajustarea dozelor în timpul tratamentului).

Pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, doza recomandată de docetaxel în monoterapie este de 100 mg/m². Pentru tratamentul de primă linie, docetaxelul în doză de 75 mg/m² se asociază cu doxorubicină (50 mg/m²).

Doza de docetaxel recomandată în asociere cu trastuzumab este de 100 mg/m² o dată la trei săptămâni, cu trastuzumab administrat săptămânal. În studiul pivot, perfuzia inițială de docetaxel a început în ziua imediat următoare primei doze de trastuzumab. Dozele următoare de docetaxel au fost administrate imediat după terminarea perfuziei cu trastuzumab, dacă doza precedentă de trastuzumab a fost bine tolerată. Pentru dozele și modul de administrare ale trastuzumab, a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului.

În asociere cu capecitabină, doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² o dată la trei săptămâni asociat cu capecitabină în doză de 1250 mg/m² de două ori pe zi (în interval de 30 de minute după masă) timp de 2 săptămâni, urmate de o perioadă de pauză de 1 săptămână. Pentru calculul dozei de capecitabină în funcție de suprafața corporală, a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.

Cancer bronhopulmonar non-microcelular

La pacienții cu cancer bronhopulmonar non-microcelular, netratați anterior cu chimioterapice, regimul de dozaj recomandat este docetaxel 75 mg/m², urmat imediat de cisplatină 75 mg/m² timp de 30-60 minute. Pentru tratamentul după eșecul chimioterapiei anterioare cu compuși de platină, doza recomandată este de 75 mg/m² în monoterapie.

Cancer de prostată

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m². Se administrează continuu prednison sau prednisolon 5 mg de două ori pe zi, pe cale orală (vezi pct. 5.1).

Adenocarcinom gastric

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² sub formă de perfuzie cu durata de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m² sub formă de perfuzie cu durata de 1 până la 3 ore (ambele numai în prima zi), urmate de 5-fluorouracil 750 mg/m² pe zi, administrat în perfuzie continuă cu durata de 24 ore timp de 5 zile, începând de la sfârșitul perfuziei cu cisplatină. Tratamentul se repetă o dată la trei săptămâni. Pacienții trebuie să primească premedicație cu antiemetice și hidratare adecvată pentru administrarea cisplatinei. Trebuie să se utilizeze profilactic G-CSF pentru reducerea riscului de hemotoxicitate (a se vedea, de asemenea, Ajustarea dozelor în timpul tratamentului).

Cancer al capului și gâtului

Pacienții trebuie să primească premedicație cu antiemetice și hidratare adecvată (înainte de și după administrarea de cisplatină). Profilactic, poate fi utilizat G-CSF pentru a diminua riscul hemotoxicității. Toți pacienții din ramura cu docetaxel a studiilor TAX 323 și TAX 324 au primit antibioterapie profilactică.

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)
Pentru tratamentul de inducție al carcinomului scuamocelular avansat loco-regional, inoperabil, al capului și gâtului (CCSCG), doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m² sub formă de perfuzie cu durata de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m² timp de 1 oră, în prima zi, urmate de 5-fluorouracil sub formă de perfuzie continuă cu 750 mg/m² pe zi timp de cinci zile. Acest regim terapeutic se administrează la fiecare 3 săptămâni timp de 4 cicluri. După chimioterapie, pacienții trebuie să urmeze radioterapie.
- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX324)
Pentru tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom scuamocelular avansat loco-regional (tehnic nerezecabil, vindecare chirurgicală puțin probabilă și ținând păstrarea organului), al capului și gâtului (CCSCG), doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră în ziua 1, urmată de cisplatină 100 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil 1000 mg/m² pe zi sub formă de perfuzie continuă din ziua 1 până în ziua 4. Acest regim terapeutic se administrează la fiecare 3 săptămâni timp de 3 cicluri. După chimioterapie, pacienții trebuie să primească chimioradioterapie.

Pentru modificarea dozelor de cisplatină și 5-fluorouracil, a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Ajustarea dozelor în timpul tratamentului:

Aspecte generale

Docetaxelul trebuie administrat când numărul neutrofilelor este > 1500/mm³. La pacienții care în timpul tratamentului cu docetaxel au avut neutropenie febrilă, numărul de neutrofile < 500/mm³ timp de mai mult de o săptămână, reacții cutanate severe sau cumulative sau neuropatie periferică severă, doza de docetaxel trebuie redusă de la 100 mg/m² la 75 mg/m² și/sau de la 75 la 60 mg/m². Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacții la doza de 60 mg/m², tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

Tratament adjuvant pentru cancerul mamar

Trebuie luată în considerare profilaxia primară cu G-CSF în cazul pacientelor la care se administrează tratament adjuvant cu docetaxel, doxorubicină și ciclofosfamidă (TAC) pentru cancer mamar. La pacientele care prezintă neutropenie febrilă și/sau infecție neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă la 60 mg/m² în toate ciclurile următoare (vezi pct. 4.4 și 4.8). La pacientele care au stomatită de gradul 3 sau 4, trebuie redusă doza de docetaxel la 60 mg/m².

In asociere cu cisplatină

La pacienții cărora li se stabilește doza inițială de docetaxel la 75 mg/m² în asociere cu cisplatină și a căror valoare minimă a numărului de trombocite în timpul ciclului anterior de tratament este < 25000/mm³, la pacienții care au neutropenie febrilă sau la pacienții cu fenomene toxice non-hematologice grave, doza de docetaxel în ciclurile următoare trebuie redusă la 65 mg/m². Pentru ajustarea dozelor de cisplatină, a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

In asociere cu capecitabină

- Pentru modificarea dozelor de capecitabină, a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.
- La pacienții care dezvoltă pentru prima dată toxicitate de gradul 2 care persistă până la ciclul următor de docetaxel/capecitabină, tratamentul se amână până la reducerea toxicității la gradul 0-1 și se reia cu 100% din doza inițială.
- La pacienții care dezvoltă pentru a doua oară toxicitate de gradul 2 sau pentru prima oară toxicitate de gradul 3, în orice moment al ciclului terapeutic, tratamentul se amână până la reducerea toxicității la gradul 0 - 1, iar apoi se reia cu docetaxel 55 mg/m².
- Pentru orice altă toxicitate dezvoltată ulterior sau pentru orice toxicitate de gradul 4, tratamentul cu docetaxel se întrerupe definitiv.

Pentru ajustarea dozelor de trastuzumab, a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab.

In asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

Dacă în pofida utilizării de G-CSF survine un episod de neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m². Dacă survin episoade ulterioare de neutropenie complicată, doza de docetaxel trebuie redusă de la 60 la 45 mg/m². În caz de trombocitopenie de grad 4, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m². Pacienții nu trebuie retratați cu cicluri ulterioare de docetaxel până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare > 1500/mm³, iar numărul trombocitelor la o valoare > 100000/mm³. Dacă aceste fenomene toxice persistă, tratamentul se întrerupe definitiv (vezi pct. 4.4).

Modificările de doză recomandate în caz de toxicitate gastrointestinală la pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (5-FU):

Toxicitate	Ajustarea dozei
Diaree de gradul 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: se reduce apoi doza de docetaxel cu 20%.
Diaree de gradul 4	Primul episod: se reduc dozele de docetaxel și 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă a tratamentului.
Stomatită/mucozită de gradul 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru toate ciclurile ulterioare. Al treilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.
Stomatită/mucozită de gradul 4	Primul episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru toate ciclurile ulterioare. Al doilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.

Pentru ajustarea dozelor de cisplatină și 5-fluorouracil, a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

În studii CCSCG pivot la pacienții care au prezentat neutropenie complicată (incluzând neutropenie prelungită, neutropenie febrilă sau infecție), s-a recomandat să se utilizeze G-CSF pentru a asigura o acoperire profilactică (de exemplu, zilele 6-15) în toate ciclurile următoare.

Grupe speciale de populație:

Pacienți cu insuficiență hepatică

Pe baza datelor de farmacocinetică obținute după administrarea de docetaxel 100 mg/m² în monoterapie, la pacienții care prezintă creșteri atât ale transaminazelor (ALT și/sau AST) de peste 1,5 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale (LSVN), cât și ale fosfatazei alcaline de peste 2,5 ori mai mari decât LSVN, doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienții cu bilirubinemie > LSVN și/sau ALT și AST > 3,5 ori LSVN, asociate cu valori ale fosfatazei alcaline > 6 ori LSVN, nu se pot face recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul se va administra numai dacă este strict indicat. În studiul clinic pivot, în care s-a asociat cisplatină și 5-fluorouracil pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric, au fost excluși pacienții cu ALT și/sau AST > 1,5 ori LSVN asociate cu fosfatază alcalină > 2,5 ori LSVN și bilirubină > 1 ori LSVN; pentru acești pacienți, nu se pot face recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul se va administra numai dacă este strict indicat. Nu sunt disponibile date despre pacienții cu insuficiență hepatică tratați pentru alte indicații cu docetaxel în asociere.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea docetaxel în carcinomul nazo-faringian la copii cu vârsta de 1 lună până la mai puțin de 18 ani nu au fost încă stabilite.

Nu există date relevante privind utilizarea docetaxel la copii și adolescenți pentru indicațiile de cancer mamar, cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, cancer de prostată, carcinom gastric și cancer al capului și gâtului, neincluzând carcinomul nazo-faringian slab diferențiat tip II și III.

Vârstnici

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, nu există instrucțiuni speciale privind administrarea la vârstnici.

În cazul asocierii cu capecitabină, la pacienții cu vârsta de 60 ani sau mai mare, se recomandă o reducere a dozei inițiale de capecitabină până la 75% (a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mm³.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Când sunt utilizate și alte medicamente în asociere cu docetaxel, se aplică, de asemenea, contraindicațiile acestora.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul cancerului mamar și cancerului bronhopulmonar non-microcelular, o premedicație cu un corticosteroid pe cale orală, cum este dexametazona 16 mg pe zi (de exemplu, 8 mg de 2 ori pe zi) timp de 3 zile, începând cu o zi înainte de administrarea docetaxelului, în absența contraindicațiilor corticoterapiei, poate reduce incidența și severitatea retenției de lichide, precum și severitatea reacțiilor de hipersensibilitate. În cazul cancerului de prostată, premedicația constă în administrarea de dexametazonă 8 mg pe cale orală cu 12 ore, 3 ore și 1 oră înainte de administrarea perfuziei de docetaxel (vezi pct. 4.2).

Hematologie

Neutropenia este cea mai frecventă reacție adversă la docetaxel. Valorile minime ale numărului de neutrofile apar după 7 zile ca valoare mediană, dar acest interval poate fi mai scurt la pacienții tratați anterior cu doze mari. La toți pacienții tratați cu docetaxel trebuie efectuată monitorizarea frecventă a hemogramei complete. Pacienții trebuie să reînceapă tratamentul cu docetaxel atunci când numărul neutrofilelor revine la $> 1500 /\text{mm}^3$ (vezi pct. 4.2).

În caz de neutropenie severă ($< 500 /\text{mm}^3$ timp de șapte zile sau mai mult) pe parcursul unui ciclu de tratament cu docetaxel, se recomandă o reducere a dozelor pentru ciclurile terapeutice ulterioare sau utilizarea măsurilor simptomatice adecvate (vezi pct. 4.2).

La pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (TCF), în cazul în care au primit G-CSF profilactic, neutropenia febrilă și infecția neutropenică au apărut cu frecvență mai mică. Pacienții tratați cu TCF trebuie să primească profilactic G-CSF pentru reducerea riscului de neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică). Pacienții care primesc TCF trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.2 și 4.8).

La pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă (TAC), neutropenia febrilă și/sau infecția neutropenică au apărut cu frecvențe mai mici atunci când pacienților li s-a administrat profilaxie primară cu G-CSF. Profilaxia primară cu G-CSF trebuie luată în considerare la pacientele care primesc tratament adjuvat cu TAC pentru cancer mamar pentru a reduce riscul de neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică). Pacienții care primesc TAC trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Reacții de hipersensibilitate

Pacienții trebuie supravegheați cu atenție pentru apariția reacțiilor de hipersensibilitate, îndeosebi în timpul primei și celei de-a doua perfuzii. Reacțiile de hipersensibilitate pot să apară în decurs de câteva minute după începerea perfuziei cu docetaxel, de aceea trebuie să fie disponibile mijloace de tratament al hipotensiunii arteriale și bronhospasmului. În cazul în care apar reacții de hipersensibilitate, simptomele minore, cum sunt înroșirea feței sau reacțiile cutanate localizate, nu necesită întreruperea temporară a tratamentului. Cu toate acestea, reacțiile severe, cum sunt hipotensiunea arterială severă, bronhospasmul sau erupțiile cutanate/eritemul generalizate, necesită întreruperea imediată și definitivă a docetaxelului și instituirea tratamentului adecvat. Pacienții care au avut reacții severe de hipersensibilitate nu mai trebuie tratați cu docetaxel.

Reacții cutanate

S-a observat eritem cutanat localizat al extremităților (la nivelul palmelor și plantelor) cu edem, urmat de descumare. S-au raportat simptome severe precum erupții cutanate urmate de descumare, care au dus la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu docetaxel (vezi pct. 4.2).

Retenție de lichide

Pacienții cu retenție severă de lichide, de exemplu, revărsat pleural, revărsat pericardic și ascită, trebuie supravegheați cu atenție.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții tratați cu docetaxel $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ în monoterapie, cu creșteri ale transaminazelor (ALT și/sau AST) de peste 1,5 ori mai mari decât LSVN, concomitente cu valori serice ale fosfatazei alcaline de peste 2,5 ori mai mari decât LSVN, există un risc sporit de apariție a unor reacții adverse severe, cum sunt decesele de cauză toxică, incluzând sepsis și hemoragie gastro-intestinală posibil letale, neutropenie febrilă, infecții, trombocitopenie, stomatită și astenie. De aceea, la pacienții cu valori crescute ale testelor funcționale hepatice (TFH), doza de docetaxel recomandată este de $75 \text{ mg}/\text{m}^2$, iar TFH trebuie efectuate anterior începerii tratamentului și înainte de fiecare ciclu de tratament (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu bilirubinemie $> \text{LSVN}$ și/sau ALT și AST $> 3,5$ ori LSVN, asociate cu valori serice ale fosfatazei alcaline > 6 ori LSVN, nu se pot face recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul se va administra numai dacă este strict indicat. În studiul clinic pivot, în care s-a asociat cisplatină și 5-fluorouracil pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric, au fost excluși pacienții cu ALT și/sau AST $> 1,5$ ori LSVN, asociate cu fosfatază alcalină $> 2,5$ ori LSVN și bilirubină > 1 ori LSVN; pentru acești pacienți, nu se pot face recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul se va administra numai dacă este strict

indicat. Nu sunt disponibile date cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică tratați pentru alte indicații cu docetaxel în asociere.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu există date disponibile cu privire la pacienții cu insuficiență renală severă, tratați cu docetaxel.

Sistemul nervos

Apariția neurotoxicității periferice severe necesită o reducere a dozei (vezi pct. 4.2).

Toxicitate cardiacă

La pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu trastuzumab a fost observată insuficiență cardiacă, în special după chimioterapia conținând o antraciclină (doxorubicină sau epirubicină). Aceasta poate fi moderată până la severă și a fost asociată cu deces (vezi pct. 4.8).

Când pacienții sunt eligibili pentru tratamentul cu docetaxel în asociere cu trastuzumab, aceștia trebuie inițial evaluați din punct de vedere cardiac. Funcția cardiacă trebuie monitorizată în continuare în timpul tratamentului (de exemplu, o dată la trei luni) pentru a facilita identificarea pacienților la care este posibil să apară disfuncție cardiacă. Pentru mai multe detalii, a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab.

Altele

Trebuie luate măsuri contraceptive atât de bărbați, cât și de femei în timpul tratamentului și, în cazul bărbaților, timp de cel puțin 6 luni după terminarea acestuia (vezi pct. 4.6).

Precauții suplimentare pentru utilizare în tratamentul adjuvant al cancerului mamar

Neutropenie complicată

La pacienții care au neutropenie complicată (neutropenie prelungită, neutropenie febrilă sau infecție), trebuie luate în considerare administrarea de G-CSF și reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

Reacții gastrointestinale

Simptome cum sunt durere și sensibilitate abdominală precoce, febră, diaree, cu sau fără neutropenie, pot fi manifestări precoce ale toxicității gastrointestinale grave și trebuie evaluate și tratate prompt.

Insuficiență cardiacă congestivă

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă în timpul tratamentului și în perioada de urmărire.

Leucemie

La pacienții tratați cu docetaxel, doxorubicină și ciclofosfamidă (TDC), riscul de mielodisplazie tardivă sau leucemie mieloidă impune supraveghere hematologică.

Pacienți cu 4+ ganglioni

Raportul beneficiu/risc al TAC la pacienții cu 4+ ganglioni nu a fost definit în întregime în cadrul analizei interimare (vezi pct. 5.1).

Vârstnici

Există date limitate referitoare la pacienții > 70 ani tratați cu docetaxel în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă.

Într-un studiu privind cancerul de prostată, din cei 333 de pacienți tratați cu docetaxel o dată la trei săptămâni, 209 pacienți aveau vârsta de 65 ani sau mai mare și 68 pacienți aveau vârsta peste 75 ani. La pacienții tratați cu docetaxel o dată la trei săptămâni, incidența modificărilor unghiale atribuite tratamentului a fost $\geq 10\%$ mai mare la pacienții în vârstă de sau peste 65 ani, comparativ cu pacienții mai tineri. Incidența febrei, diareii, anorexiei și edemului periferic atribuite tratamentului a fost cu $\geq 10\%$ mai mare la pacienții în vârstă de sau peste 75 ani, față de cei sub 65 ani.

În studiul privind cancerul gastric, din cei 300 pacienți (221 pacienți în partea de fază III a studiului și 79 pacienți în partea de fază II) tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil, 74 erau în vârstă de sau peste 65 ani și 4 pacienți erau în vârstă de sau peste 75 ani. Incidența evenimentelor adverse grave a fost mai mare la pacienții vârstnici comparativ cu pacienții mai tineri. Incidența următoarelor evenimente adverse (de toate gradele): letargie, stomatită, infecție neutropenică, a fost cu $\geq 10\%$ mai mare la pacienții cu vârsta de sau peste 65 ani comparativ cu pacienții mai tineri. Pacienții vârstnici tratați cu TCF trebuie supravegheați cu atenție.

Etanol

Acest medicament conține mici cantități de etanol (alcool), mai puțin de 100 mg pe doză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* au evidențiat faptul că metabolizarea docetaxelului poate fi modificată prin administrarea concomitentă a unor compuși care induc, inhibă sau sunt metabolizați de (și astfel pot inhiba competitiv enzima) citocromul P 450-3A, cum sunt ciclosporina, terfenadina, ketoconazolul, eritromicina și troleandomicina. Drept rezultat, în cazul tratării concomitente a pacienților cu aceste medicamente, este necesară prudență, datorită riscului potențial de interacțiuni semnificative.

Docetaxelul se leagă de proteinele plasmatică în proporție mare ($> 95\%$). Cu toate că posibilele interacțiuni *in vivo* ale docetaxelului cu produse medicamentoase administrate concomitent nu au fost studiate oficial, interacțiunile *in vitro* cu medicament care se leagă în proporție mare de proteine, precum eritromicină, difenhidramină, propranolol, propafenonă, fenitoină, salicilați, sulfametoxazol și valproat de sodiu, nu au influențat legarea de proteine a docetaxelului. În plus, dexametazona nu a influențat legarea de proteine a docetaxelului. Docetaxelul nu a influențat legarea de proteine a digitoxinei.

Farmacocinetica docetaxelului, doxorubicinei și ciclofosfamidei nu a fost influențată de administrarea concomitentă a acestora. Date limitate dintr-un singur studiu fără grup de control au sugerat o interacțiune între docetaxel și carboplatină. La asocierea cu docetaxel, clearance-ul carboplatinei a fost cu aproximativ 50% mai mare decât valorile înregistrate anterior pentru carboplatină în monoterapie.

Farmacocinetica docetaxelului în prezența prednisonului a fost studiată la pacienții cu cancer de prostată metastazat. Docetaxelul este metabolizat de către CYP3A4, iar prednisonul este un inductor cunoscut al CYP3A4. Nu a fost observat un efect statistic semnificativ al prednisonului asupra farmacocineticii docetaxelului.

Docetaxelul trebuie administrat cu precauție la pacienții tratați concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu: inhibitori de protează precum ritonavir, azoli antifungici cum sunt ketoconazolul sau itraconazolul). Potrivit unui studiu privind interacțiunile medicamentului efectuat la pacienți tratați cu ketoconazol și docetaxel, clearance-ul docetaxelului a fost redus la jumătate de către ketoconazol, probabil datorită faptului că metabolizarea docetaxelului implică CYP3A4 ca principală (singură) cale de metabolizare. Poate să apară toleranță scăzută la docetaxel, chiar și la doze mai mici.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există informații privind administrarea docetaxelului la femeile gravide. Docetaxelul s-a dovedit atât embriotoxic cât și fetotoxic la iepure și șobolan și a redus fertilitatea la șobolan. Asemenea altor medicamente citotoxice, docetaxelul poate determina efecte nocive asupra fătului dacă este administrat femeilor gravide. De aceea, docetaxelul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care este indicat în mod clar.

Femei cu potențial fertil/contracepție:.

Femeile aflate în perioada fertilă care sunt tratate cu docetaxel trebuie sfătuite să evite sarcina și, dacă rămân gravide, să se adreseze imediat medicului curant.

În timpul tratamentului trebuie utilizată o metodă eficientă de contracepție.

În studiile non-clinice, docetaxelul prezintă efecte genotoxice și poate afecta fertilitatea la bărbați (vezi pct. 5.3).

Prin urmare, bărbații tratați cu docetaxel sunt sfătuiți să nu procreze în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după acesta și să solicite recomandări privind conservarea spermei înainte de tratament.

Alăptarea:

Docetaxelul este o substanță lipofilă, dar nu se cunoaște dacă se excretă prin laptele matern la om. În consecință, datorită potențialului de apariție a reacțiilor adverse la sugari, alăptarea trebuie întreruptă definitiv pe durata tratamentului cu docetaxel.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse considerate a fi posibil sau probabil legate de administrarea de docetaxel au fost înregistrate la:

- 1312 și 121 pacienți care au primit docetaxel în monoterapie 100 mg/m² și, respectiv, 75 mg/m².
- 258 pacienți care au primit docetaxel în asociere cu doxorubicină.
- 406 pacienți care au primit docetaxel în asociere cu cisplatină.
- 92 pacienți tratați cu docetaxel în asociere cu trastuzumab.
- 255 pacienți care au primit docetaxel în asociere cu capecitabină.
- 332 pacienți care au primit docetaxel în asociere cu prednison sau prednisolon (sunt prezentate evenimentele adverse clinic semnificative atribuite tratamentului).
- 1276 pacienți (744 și 532 în TAX 316 și, respectiv, GEICAM 9805) care au primit docetaxel în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă (sunt prezentate evenimentele adverse clinic semnificative atribuite tratamentului).
- 300 pacienți cu adenocarcinom gastric (221 pacienți în partea de fază III a studiului și
- 79 pacienți în partea de fază II) care au primit docetaxel în asociere cu cisplatină și 5- fluorouracil (sunt prezentate evenimentele adverse clinic semnificative atribuite tratamentului).
- 174 și 251 pacienți cu cancer al capului și gâtului care au primit docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (sunt prezentate evenimentele adverse clinic semnificative atribuite tratamentului).

Aceste reacții au fost descrise utilizând criteriile uzuale de toxicitate ale NCI (gradul 3 = G3; gradul 3- 4 = G3/4; gradul 4 = G4), termenii COSTART și MedDRA. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente (1/10), frecvente (1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (1/1000 și < 1/100), rare (1/10000 și < 1/1000), foarte rare (< 1/10000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la docetaxel în monoterapie sunt: neutropenie (care a fost reversibilă și nu a fost cumulativă; durata medie de atingere a valorii minime a fost de 7 zile, iar durata medie a neutropeniei severe (< 500/mm³) a fost de 7 zile), anemie, alopecie, greață, vărsături, stomatită, diaree și astenie. Severitatea evenimentelor adverse ale docetaxel poate fi crescută atunci când docetaxel este administrat în asociere cu alte chimioterapice.

În cazul asocierii cu trastuzumab, sunt prezentate evenimentele adverse (toate gradele) raportate ≥ 10%. Față de docetaxel în monoterapie, în ramura cu trastuzumab în asociere s-a observat o creștere a incidenței EAG (40% față de 31%) și a EA de gradul 4 (34% față de 23%).

Pentru asocierea cu capecitabină sunt prezentate cele mai frecvente reacții adverse atribuite tratamentului ($\geq 5\%$) raportate într-un studiu de fază III la pacienți cu cancer mamar cu eșec la tratamentul cu antraciclină (a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină).

Următoarele reacții adverse au fost observate frecvent la docetaxel:

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacțiile de hipersensibilitate au apărut în general la câteva minute după începerea perfuziei cu docetaxel și au fost de obicei ușoare până la moderate. Cele mai frecvente simptome raportate au fost înroșirea feței, erupții cutanate cu sau fără prurit, constricție toracică, durere dorsală, dispnee și febră sau frisoane.

Reacțiile severe s-au caracterizat prin hipotensiune arterială și/sau bronhospasm sau erupții cutanate/eritem generalizate (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului nervos

Apariția neurotoxicității periferice severe impune o reducere a dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Semnele neurosenzoriale ușoare până la moderate sunt caracterizate de parestezii, disestezii sau dureri inclusiv sub formă de arsură. Evenimentele neuromotorii sunt caracterizate în principal de slăbiciune.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Au fost observate reacții cutanate reversibile, în general considerate ușoare până la moderate. Reacțiile s-au caracterizat prin erupții cutanate, inclusiv erupții localizate, în principal pe picioare și mâini (inclusiv sindrom mână-picior sever), dar și pe brațe, față sau torace, frecvent asociate cu prurit. Erupțiile au apărut în general în decurs de o săptămână după perfuzia cu docetaxel. Au fost raportate mai puțin frecvent simptome severe cum sunt erupțiile urmate de descumare, care rareori au dus la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu docetaxel (vezi pct. 4.2 și 4.4). Afecțiunile unghiale grave sunt caracterizate de hipo- sau hiperpigmentare și, uneori, de durere și onicoliză.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Reacțiile la nivelul locului de perfuzie au fost în general ușoare și au constat în hiperpigmentare, inflamație, eritem sau uscăciune a pielii, flebită sau extravazare și ectazie venoasă. Retenția de lichide include evenimente ca edemul periferic și, mai puțin frecvent, revărsatul pleural, revărsatul pericardic, ascita și creșterea în greutate. Edemul periferic debutează de obicei la extremitățile inferioare și poate deveni generalizat cu o creștere în greutate de 3 kg sau mai mult. Retenția de lichide este cumulativă ca incidență și severitate (vezi pct. 4.4).

Docetaxel 100 mg/m² în monoterapie

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 5,7%; incluzând sepsis și pneumonie, fatală la 1,7% din cazuri)	Infecție asociată cu neutropenie de G4 (G3/4: 4,6%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 76,4%); anemie (G3/4: 8,9%); neutropenie febrilă	Trombocitopenie (G4: 0,2%)	
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (G3/4: 5,3%)		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică (G3: 4,1%); neuropatie motorie periferică (G3/4: 4%); disgeuzie (severă: 0,07%)		

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 0,7%)	Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială; hipertensiune arterială; hemoragie	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee (severă: 2,7%)		
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită (G3/4: 5,3%); diaree (G3/4: 4%); greață (G3/4: 4%); vărsături (G3/4: 3%)	Constipație (severă: 0,2%); durere abdominală (severă: 1%); hemoragie gastro intestinală (severă: 0,3%)	Esofagită (severă: 0,4%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; reacție cutanată (G3/4: 5,9%); afectări unghiale (severe: 2,6%)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (severă: 1,4%)	Artralgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Retenție de lichide (severă: 6,5%); astenie (severă: 11,2%); durere	Reacție la locul perfuziei; durere toracică de etiologie non-cardiacă (severă: 0,4%)	
Investigații diagnostice		Creștere a bilirubinei sanguine de G3/4 (< 5%); creștere a fosfatazei alcaline sanguine de G3/4 (< 4%); creștere a AST de G3/4 (< 3%); creștere a ALT de G3/4 (< 2%)	

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: episoade de sângerare asociate cu trombocitopenie de gradul 3/4.

Tulburări ale sistemului nervos

Sunt disponibile date privind reversibilitatea la 35,3% din pacienți la care a apărut neurotoxicitate după tratamentul cu docetaxel în doză de 100 mg/m² în monoterapie. Aceste evenimente au fost reversibile în mod spontan în decurs de 3 luni.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare: un caz de alopecie ireversibilă până la sfârșitul studiului. 73% din reacțiile cutanate au fost reversibile în decurs de 21 zile.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Doza medie cumulativă la întreruperea definitivă a tratamentului a fost de peste 1000 mg/m², iar timpul mediu până la reversibilitatea retenției de lichide a fost de 16,4 săptămâni (interval de 0 până la 42 de săptămâni). Debutul retenției moderate și severe este întârziat (doza medie cumulativă: 818,9 mg/m²) la pacienții cu premedicație comparativ cu pacienții fără premedicație (doza medie cumulativă: 489,7 mg/m²); cu toate acestea, a fost raportată la câțiva pacienți în timpul primelor cicluri de tratament.

Docetaxel 75 mg/m² în monoterapie

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 5%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 54,2%); anemie (G3/4: 10,8%); trombocitopenie (G4: 1,7%)	Neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (fără a fi severă)
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică (G3/4: 0,8%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 2,5%)
Tulburări cardiace		Aritmie (fără a fi severă)
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 3,3%); stomatită (G3/4: 1,7%); vărsături (G3/4: 0,8%); diaree (G3/4: 1,7%)	Constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; reacție cutanată (G3/4: 0,8%)	Afectări unghiale (severe: 0,8%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (severă: 12,4%); Retenție de lichide (severă: 0,8%); Durere	
Investigații diagnostice		Creștere a bilirubinei sanguine de G3/4 (< 2%)

Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu doxorubicină:

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 7,8%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4:91,7%); anemie (G3/4: 9,4%); neutropenie febrilă; trombocitopenie (G4: 0,8%)		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (G3/4: 1,2%)	
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică (G3: 0,4%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 0,4%)	
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă; aritmie (fără a fi severă)	
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 5%); stomatită (G3/4: 7,8%); diaree (G3/4: 6,2%); vărsături (G3/4: 5%); constipație		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; afectări unghiale (severe: 0,4%); reacție cutanată (fără a fi severă)		
Tulburări musculo scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (severă: 8,1%); retenție de lichide (severă: 1,2%); durere	Reacție la locul perfuziei	
Investigații diagnostice		Creștere a bilirubinei sanguine de G3/4 (< 2,5%); creștere a fosfatazei alcaline sanguine de G3/4 (< 2,5%)	Creștere a AST de G3/4 (< 1%); creștere a ALT de G3/4 (< 1%)

Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatină:

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 5,7%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 51,5%); anemie (G3/4: 6,9%); trombocitopenie (G4:0,5%)	Neutropenie febrilă	
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (G3/4: 2,5%)		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică (G3: 3,7%); neuropatie motorie periferică (G3/4: 2%)		
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 0,7%)	Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială (G3/4: 0,7%)	
Tulburări gastro intestinale	Greață (G3/4: 9,6%); vărsături (G3/4: 7,6%); diaree (G3/4: 6,4%); stomatită (G3/4: 2%)	Constipație	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; afectări unghiale (severe: 0,7%); reacție cutanată (G3/4: 0,2%)		
Tulburări musculo scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (severă: 0,5%)		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (severă: 9,9%); retenție de lichide (severă: 0,7%); febră (G3/4: 1,2%)	Reacție la locul perfuziei; durere	
Investigații diagnostice		Creștere a bilirubinei sanguine de G3/4 (2,1%); creștere a ALT de G3/4 (1,3%)	Creștere a AST de G3/4 (0,5%); creștere a fosfatazei alcaline sanguine de G3/4 (0,3%)

Docetaxel 100 mg/m² în asociere cu trastuzumab:

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 32%); neutropenie febrilă (include neutropenia asociată cu febră și utilizare de antibiotice) sau sepsis neutropenic	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	
Tulburări psihice	Insomnie	
Tulburări ale sistemului nervos	Parestezie; cefalee; disgeuzie; hipoestezie	
Tulburări oculare	Hipersecreție lacrimală; conjunctivită	
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Limfedem	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis; durere faringolaringiană; rinofaringită; dispnee; tuse; rinoree	
Tulburări gastro-intestinale	Greață; diaree; vărsături; constipație; stomatită; dispepsie; durere abdominală	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; eritem; erupții cutanate; afectări unghiale	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie; artralgie; durere a extremităților; durere osoasă; durere dorsală	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie; edem periferic; pirexie; oboseală; inflamație a mucoaselor; durere; afecțiuni asemănătoare gripei; durere toracică; frisoane	Letargie
Investigații diagnostice	Creștere în greutate	

Tulburări cardiace

Insuficiența cardiacă a fost raportată la 2,2% din pacienții care au primit docetaxel plus trastuzumab simptomatic comparativ cu 0% din pacienții care au primit docetaxel în monoterapie. În ramura cu docetaxel plus trastuzumab, 64% dintre pacienți primiseră anterior o antraciclină ca tratament adjuvant, comparativ cu 55% în ramura cu docetaxel în monoterapie.

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: Toxicitatea hematologică a fost crescută la pacienții care primeau trastuzumab și docetaxel, comparativ cu docetaxel în monoterapie (32% neutropenie de gradul 3/4 față de 22%, conform criteriilor NCI-CUT). Trebuie să se țină cont că aceasta este probabil o subestimare atât timp cât se cunoaște că docetaxelul în monoterapie în doză de 100 mg/m² determină neutropenie la 97% din pacienți, dintre care 76% de gradul 4, pe baza valorilor minime ale hemogramelor. Incidența neutropeniei febrile/sepsisului neutropenic a fost, de asemenea, crescută la pacienții tratați cu Herceptin plus docetaxel (23% față de 17% la pacienții tratați cu docetaxel în monoterapie).

Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu capecitabină

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări		Candidoză orală (G3/4: < 1%)
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 63%); anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenie (G3/4: 3%)
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 1%); scăderea apetitului alimentar	Deshidratare (G3/4: 2%);
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie (G3/4: < 1%); parestzie (G3/4: < 1%)	Amețeli; cefalee (G3/4: < 1%); neuropatie periferică
Tulburări oculare	Hipersecreție lacrimală	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere faringolaringiană (G3/4: 2%)	Dispnee (G3/4: 1%); tuse (G3/4: < 1%); epistaxis (G3/4: < 1%)
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită (G3/4: 18%); diaree (G3/4: 14%); greață (G3/4: 6%); vărsături (G3/4: 4%); constipație (G3/4: 1%); durere abdominală (G3/4: 2%); dispepsie	Durere în abdomenul superior; xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Sindrom mână-picior (G3/4: 24%); alopecie (G3/4: 6%); afectări unghiale (G3/4: 2%)	Dermatită; erupții cutanate eritematoase (G3/4: < 1%); decolorare unghială; onicoliză (G3/4: 1%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 2%); artralgie (G3/4: 1%)	Durere a extremităților (G3/4: < 1%); durere dorsală (G3/4: 1%);
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (G3/4: 3%); pirexie (G3/4: 1%); oboseală/slăbiciune (G3/4: 5%); edem periferic (G3/4: 1%)	Letargie; durere
Investigații diagnostice		Scădere în greutate; creștere a bilirubinei sanguine de G3/4(9%)

Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu prednison sau prednisolon

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 3,3%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 32%); anemie (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenie (G3/4: 0,6%); neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (G3/4: 0,6%)
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 0,6%)	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică (G3/4: 1,2%); disgeuzie (G3/4: 0%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 0%)
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală (G3/4: 0,6%)
Tulburări cardiace		Diminuare a funcției ventriculului stâng (G3/4: 0,3%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Epistaxis (G3/4: 0%); dispnee (G3/4: 0,6%); tuse (G3/4: 0%)
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 2,4%); diaree (G3/4: 1,2%); stomatită/faringită (G3/4: 0,9%); vărsături (G3/4: 1,2%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; afectări unghiale (fără a fi severe)	Erupții cutanate exfoliative (G3/4: 0,3%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie (G3/4: 0,3%); mialgie (G3/4: 0,3%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală (G3/4: 3,9%); retenție de lichide (severă 0,6%)	

Tratament adjuvant cu docetaxel 75 mg/m² în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă la pacienți cu cancer mamar cu ganglioni pozitivi (TAX 316) și ganglioni negativi (GEICAM 9805) –date limitate

Clasele MedDRA de aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvent	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 2,4%); Infecție neutropenică (G3/4: 2,7%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie (G3/4: 3%); Neutropenie (G3/4: 59,2%); Trombocitopenie (G3/4: 1,6%); Neutropenie febrilă (G3/4:NA)		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (G3/4: 0,6%)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 1,5%)		
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie (G3/4: 0,6%); Neuropatie senzitivă periferică (G3/4: 0,1%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 0%)	Sincopă (G3/4: 0%); Neurotoxicitate (G3/4: 0%); Somnolență (G3/4: 0%)
Tulburări oculare	Conjunctivită (G3/4: <0,1%)	Tulburare de lăcrimare (G3/4: 0,1%)	
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 0,2%)	
Tulburări vasculare	Bufeuri (G3/4: 0,5%)	Hipotensiune arterială (G3/4: 0%); Flebită (G3/4: 0%)	Limfedem (G3/4: 0%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse (G3/4: 0%)	
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 5, 0%); Stomatită (G3/4: 6,0%); Vărsături (G3/4: 4,2%); Diaree (G3/4: 3,4%); Constipație (G3/4:0,5%)	Durere abdominală (G3/4: 0,4%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie(G3/4: <0.1%); Afecțiuni cutanate (G3/4: 0,6%); Afectări unghiale (G3/4: 0,4%)		
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 0,7%); Artralgie (G3/4: 0,2%)		
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Amenoree (G3/4: NA)		

Clasele MedDRA de aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvent	Reacții adverse mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (G3/4: 10,0%); Febră (G3/4: NA); Edem periferic (G3/4: 0,2%)		
Investigații diagnostice		Creștere în greutate (G3/4: 0%); Scădere în greutate (G3/4: 0,2%)	

Tulburări ale sistemului nervos

S-a observat că neuropatia senzitivă periferică este în evoluție pe parcursul perioadei de urmărire la 12 pacienți din 83 pacienți cu neuropatie senzitivă periferică la sfârșitul chimioterapiei.

Tulburări cardiace

A fost raportată insuficiență cardiacă congestivă (ICC) la 18 dintre 1276 pacienți pe parcursul perioadei de urmărire. În studiul care a inclus pacienți cu ganglioni pozitivi (TAX 316), câte un pacient din fiecare braț de tratament a decedat prin insuficiență cardiacă.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

S-a observat că alopecia este în evoluție pe parcursul perioadei de urmărire la 25 pacienți din 736 pacienți cu alopecie la sfârșitul chimioterapiei.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

S-a observat că amenoreea este în evoluție pe parcursul perioadei de urmărire la 140 paciente din 251 paciente cu amenoree la sfârșitul chimioterapiei.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

S-a observat că edemul periferic este în evoluție pe parcursul perioadei de urmărire la 18 pacienți din 112 pacienți cu edem periferic la sfârșitul chimioterapiei în studiul TAX 316, în timp ce limfedemul a fost observat ca fiind în evoluție la 4 din 5 pacienți cu limfedem la sfârșitul chimioterapiei în studiul GEICAM 9805.

Leucemie acută /sindrom mielodisplazic

În studiul GEICAM 9805, pentru o perioadă de urmărire cu durată mediană de 77 luni, leucemia acută a apărut la 1 din 532 (0,2%) pacienți la care s-a administrat tratament cu docetaxel, doxorubicină și ciclofosfamidă. Nu au fost raportate cazuri la pacienți care au primit fluorouracil, doxorubicină și ciclofosfamidă. Niciun pacient nu a fost diagnosticat cu sindrom mielodisplazic în oricare dintre grupurile de tratament.

Tabelul de mai jos arată că incidența neutropeniei de grad 4, neutropeniei febrile și infecției neutropenice a fost mai mică la pacienții cărora li s-a administrat profilaxie primară cu G-CSF după ce aceasta a devenit obligatorie în brațul TAC – studiul GEICAM.

Complicațiile neutropenice la pacienți în tratament cu TAC cu sau fără profilaxie primară cu G-CSF
GEICAM (9805)

	Fără profilaxie primară cu G-CSF (n = 111) n (%)	Cu profilaxie primară cu G-CSF (n = 421) n (%)
Neutropenie (grad 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
Neutropenie febrilă	28 (25.2)	23 (5.5)
Infecție neutropenică	14 (12.6)	21 (5.0)
Infecție neutropenică (grad 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil pentru cancer gastric de tip adenocarcinom

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecție neutropenică; infecție (G3/4: 11,7%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Anemia (G3/4: 20,9%); neutropenie (G3/4: 83,2%); trombocitopenie (G3/4: 8,8%); neutropenie febrilă	
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (G3/4: 1,7%)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 11,7%)	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică (G3/4: 8,7%)	Amețeli (G3/4: 2,3%); neuropatie motorie periferică (G3/4: 1,3%)
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală (G3/4: 0%)
Tulburări acustice și vestibulare		Afectare a auzului (G3/4: 0%)
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 1,0%)
Tulburări gastro-intestinale	Diaree (G3/4: 19,7%); greață (G3/4: 16%); stomatită (G3/4: 23,7%); vărsături (G3/4: 14,3%)	Constipație (G3/4: 1,0 %); durere gastrointestinală (G3/4: 1,0%); esofagită/disfagie/odinofagie (G3/4: 0,7%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (G3/4: 4,0%),	Erupții cutanate pruriginoase (G3/4: 0,7%); afectări unghiale (G3/4: 0,7%); exfoliere cutanată (G3/4: 0%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 19,0%); febră (G3/4: 2,3%); retenție de lichide (severă/cu potențial letal: 1%)	

Tulburări hematologice și limfatice

Neutropenia febrilă și infecția neutropenică au apărut la 17,2% și, respectiv, 13,5% din pacienți, indiferent de utilizarea G-CSF. G-CSF a fost utilizat pentru profilaxia secundară la 19,3% din pacienți (10,7% din cicluri). Neutropenia febrilă și infecția neutropenică au apărut la 12,1% și, respectiv, 3,4% din pacienții care au primit G-CSF profilactic și la 15,6% și 12,9% din pacienții fără profilaxie cu G-CSF (vezi pct. 4.2).

Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil pentru cancer al capului și gâtului

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX323)

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 6,3%); infecție neutropenică		
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Dureri asociate cancerului (G3/4: 0,6 %)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 76,3%); anemie (G3/4: 9,2%); trombocitopenie (G3/4: 5,2%)	Neutropenie febrilă	
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (fără a fi severă)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 0,6%)		
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie/parosmie; neuropatie senzorială periferică (G3/4: 0,6%)	Amețeli	
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală; conjunctivită	
Tulburări acustice și vestibulare		Afectarea auzului	
Tulburări cardiace		Ischemie miocardică (G3/4: 1,7%)	Aritmie (G3/4: 0,6%)
Tulburări vasculare		Tulburări venoase (G3/4: 0,6%)	
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 0,6%); stomatită (G3/4: 4,0%); diaree (G3/4: 2,9%); vărsături (G3/4: 0,6%)	Constipație; esofagită/disfagie/odinofagie (G3/4: 0,6%); durere abdominală; dispepsie; hemoragie gastro-intestinală (G3/4: 0,6%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (G3/4: 10,9%)	Erupție cutanată pruriginoasă; piele uscată; exfoliere cutanată (G3/4: 0,6%)	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie (G3/4: 0,6%)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 3,4%); pirexie (G3/4: 0,6%); retenție de lichide; edem		
Investigații diagnostice			
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (care nu este severă)	

- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)

Clasele MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 3,6%)	Infecție neutropenică	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Dureri asociate cancerului (G3/4: 1,2 %)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4:83,5%); anemie (G3/4: 12,4%); trombocitopenie (G3/4: 4,0%) neutropenie febrilă		
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 12,0%)		
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie/parosmie: (G3/4: 0,4%) neuropatie senzorială periferică (G3/4: 1,2%)	Amețeli (G3/4: 2,0%) neuropatie motorie periferică (G3/4: 0,4%)	
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală;	Conjunctivită
Tulburări acustice și vestibulare	Afectarea auzului (G3/4: 1,2%)		
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 2,0%)	Ischemie miocardică
Tulburări vasculare			Tulburări venoase
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 13,9%); stomatită (G3/4: 20,7%); vărsături (G3/4: 8,4%) diaree (G3/4: 6,8%); esofagită/ disfagie / odinofagie (G 3/4: 12,0%); constipație (G 3/4: 0,4%)	Dispepsie (G3/4: 0,8%); durere gastro intestinală (G3/4: 1,2%); hemoragie gastro intestinală (G3/4: 0,4%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (G3/4: 4,0%) erupție cutanată pruriginoasă	Piele uscată;descuamare	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie (G3/4: 0,4%)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 4,0%); pirexie (G3/4: 3,6%); Retenție de lichide (G3/4: 1,2%); edem (G3/4: 1,2%)		
Investigații diagnostice	Scădere în greutate		Creștere în greutate

Experiența după punerea pe piață

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

Au fost raportate cazuri foarte rare de leucemie mieloidă acută și sindrom mielodisplazic atribuite docetaxelului când acesta a fost utilizat în asociere cu alte chimioterapice și/sau radioterapie.

Tulburări hematologice și limfatice

La docetaxel au fost raportate supresie medulară și alte reacții adverse hematologice. S-a raportat coagulare intravasculară diseminată (CID), deseori asociată cu sepsis sau insuficiență multiplă de organe.

Tulburări ale sistemului imunitar

Au fost raportate câteva cazuri de șoc anafilactic, uneori letal.

Tulburări ale sistemului nervos

În cazul administrării de docetaxel au fost observate cazuri rare de convulsii sau pierdere temporară a cunoștinței. Aceste reacții apar uneori în timpul perfuzării medicamentului.

Tulburări oculare

Au fost raportate cazuri foarte rare de tulburări vizuale tranzitorii (flash-uri luminoase, fosfene, scotoame) care apar de obicei tipic în timpul perfuziei medicamentului și în asociere cu reacțiile de hipersensibilitate. Acestea au fost reversibile la întreruperea definitivă a perfuziei. Au fost raportate cazuri rare de lăcrimare cu sau fără conjunctivită, în urma obstrucției canalului nazo-lacrimonar, care determină hipersecreție lacrimală.

Tulburări acustice și vestibulare

Au fost raportate cazuri rare de ototoxicitate, tulburări de auz și/sau pierderea auzului.

Tulburări cardiace

Au fost raportate cazuri rare de infarct miocardic.

Tulburări vasculare

Rar au fost raportate evenimente tromboembolice venoase.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rar, au fost raportate sindrom de detresă respiratorie acută, pneumonie interstițială și fibroză pulmonară. La pacienții care au efectuat concomitent radioterapie, au fost raportate cazuri rare de pneumonită de iradiere.

Tulburări gastro-intestinale

Au fost raportate rare cazuri de deshidratare ca o consecință a evenimentelor gastrointestinale, perforație gastrointestinală, colită ischemică, colită și enterocolită neutropenică. Au fost raportate cazuri rare de ileus și obstrucție intestinală.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rar au fost raportate cazuri de hepatită, uneori letală, în principal la pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu docetaxel au fost raportate cazuri foarte rare de lupus eritematos cutanat și erupții buloase, cum sunt eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică. În câteva cazuri, la dezvoltarea acestor efecte este posibil să fi contribuit factori concomitenți. Cu docetaxel au fost raportate modificări asemănătoare sclerodermiei, precedate, de obicei, de limfedem periferic.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Rar a fost raportată reactivarea fenomenelor post-iradiere. Retenția de lichide nu a fost însoțită de episoade acute de oligurie sau hipotensiune arterială. Rar au fost raportate deshidratare și edem pulmonar.

4.9 Supradozaj

S-au raportat câteva cazuri de supradozaj. Nu se cunoaște antidotul pentru supradozajul cu docetaxel. În caz de supradozaj, pacientul trebuie internat într-o unitate specializată, iar funcțiile vitale trebuie monitorizate atent. În caz de supradozaj este de așteptat exacerbarea evenimentelor adverse. Complicațiile principale anticipate ale supradozajului sunt supresie medulară, neurotoxicitate periferică și mucozită. Pacienții trebuie să primească G-CSF în doze terapeutice cât mai curând posibil după descoperirea supradozajului. În funcție de necesități, se vor institui alte măsuri terapeutice simptomatice adecvate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: taxani, codul ATC: L01CD 02

Date preclinice

Docetaxelul este un antineoplazic care acționează prin facilitarea asamblării tubulinei în microtubuli stabili și inhibă dezasamblarea lor, ceea ce duce la o scădere marcată a tubulinei libere. Legarea docetaxelului de microtubuli nu modifică numărul de protofilamente. S-a dovedit că *in vitro* docetaxelul dezorganizează rețeaua microtubulară a celulelor, care este esențială pentru funcțiile celulare vitale din timpul mitozei și interfazei.

S-a observat că docetaxelul este citotoxic *in vitro* împotriva unor variate linii celulare tumorale murinice și umane, precum și împotriva unor celule proaspăt excizate din tumori umane în studiile clonogenice. Docetaxelul atinge concentrații intracelulare mari, cu un timp de remanență celulară prelungit. În plus, s-a observat că docetaxelul este activ pe anumite linii celulare, dar nu pe toate, cu supraexpresia glicoproteinei P, care este codificată de gena rezistenței plurimedicamentease. *In vivo*, acțiunea docetaxelului nu depinde de schema de administrare și are un spectru larg de acțiune antitumorală experimentală împotriva tumorilor grefate avansate murinice și umane.

Date clinice

Cancer mamar

Docetaxel în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă: tratament adjuvant

Paciente cu cancer mamar operabil, cu ganglioni pozitivi (TAX 316)

Datele dintr-un studiu clinic multicentric cu medicație cunoscută, randomizat, susțin utilizarea docetaxelului pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer mamar operabil cu ganglioni pozitivi și SPK > 80%, cu vârste între 18 și 70 ani. După stratificarea în funcție de numărul de ganglioni limfatici pozitivi (1-3, 4+), 1491 pacienți au fost randomizate pentru a li se administra fie docetaxel 75 mg/m² la 1 oră după doxorubicină 50 mg/m² și ciclofosamidă 500 mg/m² (ramura TAC), fie doxorubicină 50 mg/m², urmată de fluorouracil 500 mg/m² și ciclofosamidă 500 mg/m² (ramura FAC). Ambele regimuri s-au administrat o dată la 3 săptămâni timp de 6 cicluri. Docetaxel a fost administrat sub formă de perfuzie cu durata de 1 oră, iar toate celelalte medicamente au fost administrate intravenos *in bolus* în ziua 1. G-CSF s-a administrat ca profilaxie secundară la paciențele care au avut neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție). Paciențele din ramura TAC au primit profilaxie antibiotică cu ciprofloxacina 500 mg oral, de două ori pe zi, timp de 10 zile, începând cu ziua 5 a fiecărui ciclu sau echivalent. În ambele ramuri, după ultimul ciclu de chimioterapie, paciențele cu receptori estrogenici și/sau progesteronici pozitivi au primit tamoxifen 20 mg/zi timp de până la 5 ani. Radioterapia adjuvantă a fost prescrisă în conformitate cu ghidurile în vigoare în instituțiile participante și a fost administrată la 69% din paciențele care au primit TAC și la 72% din paciențele care au primit FAC.

O analiză interimară a fost realizată cu o perioadă de urmărire medie de 55 luni. S-a demonstrat un timp de supraviețuire fără boală semnificativ mai mare la paciențele din ramura TAC față de cele din ramura FAC. Incidența recidivelor după 5 ani a fost redusă la paciențele care au primit TAC față de cele care au primit FAC (25% față de 32%), respectiv, o reducere absolută a riscului cu 7% (p = 0,001).

De asemenea, supraviețuirea totală după 5 ani a crescut semnificativ în cazul TAC față de FAC (87% față de 81%), respectiv, o reducere absolută a riscului de deces cu 6% ($p = 0,008$). Subseturile de paciente tratate cu TAC au fost analizate din punct de vedere al factorilor majori de pronostic definiți prospectiv:

Subset de paciente	Număr de paciente	Supraviețuire fără boală			Supraviețuire totală		
		Raport de risc*	CICI 95%	p =	Raport de risc*	CICI 95%	p =
Nr. de ganglioni pozitivi							
Total	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

*un raport de risc sub 1 indică faptul că TAC se asociază cu un timp mai lung de supraviețuire fără boală și supraviețuire totală comparativ cu FAC.

La momentul analizei interimare, efectul benefic al TAC nu a fost demonstrat la pacientele cu 4 și mai mulți ganglioni pozitivi (37% din populație). Efectul pare să fie mai puțin pronunțat decât la pacientele cu 1-3 ganglioni pozitivi. La momentul acestei analize, raportul risc/beneficiu nu a fost definit în întregime la pacientele cu 4 și mai mulți ganglioni pozitivi.

Paciente cu cancer mamar operabil, cu ganglioni negativi, care pot beneficia de chimioterapie (GEICAM 9805)

Date dintr-un studiu clinic multicentric, deschis, randomizat susțin utilizarea docetaxel în tratamentul adjuvant la paciente cu cancer mamar operabil, cu ganglioni negativi, care pot beneficia de chimioterapie: 1060 paciente au fost randomizate să primească docetaxel 75 mg/m² administrat timp de 1 oră după doxorubicină 50 mg/m² și ciclofosfamidă 500 mg/m² (539 paciente în brațul TAC), sau doxorubicină 50 mg/m² urmată de fluorouracil 500 mg/m² și ciclofosfamidă 500 mg/m² (521 paciente în brațul FAC), ca tratament adjuvant al cancerului mamar operabil, cu ganglioni negativi, la paciente cu risc crescut de recidivă, conform criteriilor St. Gallen 1998 (dimensiunea tumorii >2 cm și/sau ER și PR negativi și/sau grad histologic/nuclear crescut (grad 2 până la 3) și/sau vârsta <35 ani). Ambele scheme de tratament au fost administrate o dată la 3 săptămâni timp de 6 cicluri. docetaxel a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, toate celelalte medicamente au fost administrate pe cale intravenoasă în ziua 1 la fiecare trei săptămâni.

Profilaxia primară cu G-CSF a devenit obligatorie după ce au fost randomizate 230 paciente în brațul TAC. Incidența neutropeniei de grad 4, neutropeniei febrile și infecției neutropenice a scăzut la pacientele care au primit profilaxie primară cu G-CSF (vezi pct. 4.8). În ambele brațe de tratament, după ultimul ciclu de chimioterapie, pacientele cu tumori ER+ și/sau PgR+ au fost tratate cu tamoxifen 20 mg o dată pe zi timp de până la 5 ani. Radioterapia adjuvantă a fost administrată în conformitate cu ghidurile în vigoare în clinicile participante și a fost administrată la 57,3% dintre pacientele care au primit tratament cu TAC și 51,2% dintre pacientele care au primit tratament cu FAC.

Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 77 luni. S-a demonstrat supraviețuirea liberă de boală semnificativ mai lungă pentru brațul TAC comparativ cu brațul FAC. Pacientele tratate cu TAC au avut o reducere cu 32% a riscului de recidivă comparativ cu cele tratate cu FAC (risc relativ = 0,68, ÎI 95% (0,49-0,93), $p = 0,01$). Supraviețuirea totală (ST) a fost mai mare în brațul TAC, pacientele tratate cu TAC având o reducere cu 24% a riscului de deces comparativ cu FAC (risc relativ = 0,76, ÎI 95% (0,46-1,26), $p = 0,29$). Cu toate acestea, distribuția ST nu a fost semnificativ diferită între cele 2 grupuri.

Subseturile de pacienți tratați cu TAC au fost analizate în conformitate cu principalii factori de prognostic definiți prospectiv (vezi tabelul de mai jos):

Analize subset-studiu cu tratament adjuvant la paciente cu cancer mamar cu ganglioni negativi
(analiză în intenție de tratament)

Subset pacientă	Număr de paciente în grupul TAC	Supraviețuire liberă de boală	
		Risc relativ*	ÎI 95%
Total	539	0.68	0.49-0.93
Vârstă categoria 1			
<50 ani	260	0.67	0.43-1.05
≥50 ani	279	0.67	0.43-1.05
Vârstă categoria 2			
<35 ani	42	0.31	0.11-0.89
≥35 ani	497	0.73	0.52-1.01
Status receptor Hormonal			
Negativ	195	0.7	0.45-1.1
Pozitiv	344	0.62	0.4-0.97
Dimensiunea tumorii			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Grad histologic			
Grad 1 (include grad neevaluat)	64	0.79	0.24-2.6
Grad 2	216	0.77	0.46-1.3
Grad 3	259	0.59	0.39-0.9
Status de menopauză			
Pre-menopauzăPost-	285	0.64	0.40-1
Post- menopauză	254	0.72	0.47-1.12

*un risc relativ (TAC/FAC) mai mic de 1 indică faptul că TAC este asociat cu o supraviețuire liberă de boală mai mare comparativ cu FAC.

Analize subgrup experimental pentru supraviețuirea liberă de boală la paciente care întrunesc criteriile
St. Gallen 2009 pentru chimioterapie^a (populație ITT) au fost efectuate și prezentate mai jos

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Risc relativ (TAC/FAC) (95% CI)	valoare p
Subgrupuri				
Întrunind indicația relativă pentru chimioterapie ^a				
Nu	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Da	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docetaxel, doxorubicină și ciclofosamidă

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicină și ciclofosamidă

ÎI = interval de încredere; ER = receptor pentru estrogen

PR = receptor pentru progesteron

^a ER/PR-negativ sau grad 3 sau dimensiune a tumorii >5 cm

Riscul relativ a fost estimat utilizând modelul Cox de risc proporțional cu grupul de tratament ca factor.

Docetaxel în monoterapie

Două studii randomizate comparative de fază III, efectuate cu docetaxel în doza și regimul recomandate de 100 mg/m² o dată la 3 săptămâni, au inclus în total 326 pacienți cu cancer mamar metastazat cu eșec la terapia cu agenți alchilanți, respectiv 392 pacienți cu cancer mamar metastazat cu eșec la terapia cu antracicline.

La pacienții cu eșec la terapia cu agenți alchilanți, docetaxelul a fost comparat cu doxorubicina (75 mg/m² o dată la 3 săptămâni). Docetaxelul a crescut rata de răspuns (52% față de 37%, $p = 0,01$) și a scăzut timpul până la obținerea răspunsului (12 săptămâni față de 23 săptămâni, $p = 0,007$), fără a afecta timpul de supraviețuire totală (docetaxel 15 luni față de doxorubicină 14 luni, $p = 0,38$) sau timpul până la progresie (docetaxel 27 săptămâni față de doxorubicină 23 săptămâni, $p = 0,54$). Dintre pacienții tratați cu docetaxel, trei (2%) au întrerupt definitiv tratamentul datorită retenției de lichide, în comparație cu 15 pacienți tratați cu doxorubicină (9%), care au întrerupt definitiv tratamentul datorită toxicității cardiace (trei cazuri de insuficiență cardiacă congestivă letală).

La pacienții cu eșec la terapia cu antracicline, docetaxelul a fost comparat cu tratamentul combinat cu mitomicină C și vinblastină (12 mg/m² o dată la 6 săptămâni și 6 mg/m² o dată la 3 săptămâni). Docetaxelul a crescut rata de răspuns (33% față de 12%, $p < 0,0001$), a prelungit timpul până la progresie (19 săptămâni față de 11 săptămâni, $p = 0,0004$) și a prelungit supraviețuirea totală (11 luni față de 9 luni, $p = 0,01$).

În timpul acestor două studii de fază III, profilul de siguranță al docetaxelului a fost în concordanță cu cel observat în studiile de fază II (vezi pct. 4.8).

A fost efectuat un studiu cu medicație cunoscută, multicentric, randomizat, de fază III, pentru a compara docetaxel în monoterapie cu paclitaxel, în tratamentul cancerului mamar avansat la pacienți a căror terapie anterioară ar fi trebuit să includă o antraciclină. În total, 449 pacienți au fost randomizate pentru a primi fie docetaxel în monoterapie 100 mg/m², sub formă de perfuzie cu durată de 1 oră, fie paclitaxel 175 mg/m², sub formă de perfuzie cu durată de 3 ore. Ambele regimuri au fost administrate o dată la 3 săptămâni. Fără a influența obiectivul final principal sau rata de răspuns global (32% față de 25%, $p = 0,10$), docetaxelul a prelungit timpul mediu până la progresie (24,6 săptămâni față de 15,6 săptămâni; $p < 0,01$) și timpul mediu de supraviețuire (15,3 luni față de 12,7 luni; $p = 0,03$). La docetaxel în monoterapie au fost observate mai multe evenimente adverse de gradul 3/4 (55,4%), comparativ cu paclitaxel (23,0%).

Docetaxel în asociere cu doxorubicină

Un studiu amplu, randomizat, de fază III, care a inclus 429 pacienți cu boală metastatică netratată anterior, a fost realizat cu doxorubicină 50 mg/m² în asociere cu docetaxel 75 mg/m² (ramura AT) comparativ cu doxorubicină 60 mg/m² în asociere cu ciclofosamidă 600 mg/m² (ramura AC). Ambele regimuri s-au administrat în ziua 1 o dată la 3 săptămâni.

- Timpul până la progresie (TPP) a fost semnificativ mai lung în ramura AT comparativ cu ramura AC ($p = 0,0138$). TPP mediu a fost de 37,3 săptămâni (CI 95%: 33,4 - 42,1) în ramura AT și de 31,9 săptămâni (CI 95%: 27,4 - 36,0) în ramura AC.
- Rata de răspuns global (RRG) a fost semnificativ mai mare în ramura AT comparativ cu ramura AC ($p = 0,009$). RRG a fost de 59,3% (CI 95%: 52,8 - 65,9) în ramura AT comparativ cu 46,5% (CI 95%: 39,8 - 53,2) în ramura AC.

În acest studiu, în ramura AT a existat o incidență mai mare a neutropeniei severe (90% față de 68,6%), neutropeniei febrile (33,3% față de 10%), infecțiilor (8% față de 2,4%), diareei (7,5% față de 1,4%), asteniei (8,5% față de 2,4%) și durerii (2,8% față de 0%), comparativ cu ramura AC. Pe de altă parte, în ramura AC a existat o incidență crescută a anemiei severe (15,8% față de 8,5%) comparativ cu ramura AT și, în plus, o incidență crescută a toxicității cardiace severe: insuficiență cardiacă congestivă (3,8% față de 2,8%), scădere absolută a FEVS > 20% (13,1% față de 6,1%), scădere absolută a FEVS > 30% (6,2% față de 1,1%). Decesul de cauză toxică a survenit la 1 pacientă din ramura AT (insuficiență cardiacă congestivă) și la 4 pacienți din ramura AC (1 prin șoc septic și 3 prin insuficiență cardiacă congestivă).

În ambele ramuri, calitatea vieții, măsurată prin chestionarul EORTC, a fost comparabilă și stabilă în timpul tratamentului și al perioadei de urmărire.

Docetaxel în asociere cu trastuzumab

Docetaxel în asociere cu trastuzumab a fost studiat pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar metastazat ale căror tumori exprimă în exces HER2 și care nu au primit chimioterapie anterioară pentru boala metastatică. O sută optzeci și șase de pacienți au fost randomizate pentru a primi docetaxel (100 mg/m²), cu sau fără trastuzumab, dintre care 60% din pacienți au primit anterior chimioterapie adjuvantă pe bază de antracicline. Docetaxel plus trastuzumab a fost eficient la pacienți, indiferent dacă primiseră sau nu terapie adjuvantă prealabilă cu antracicline. În acest studiu pivot, principala metodă de testare utilizată pentru a determina prezența HER2 a fost imunohistochimia (IHC). O mică parte din pacienți au fost testate utilizând hibridizarea *in situ* cu fluorescență (FISH). În acest studiu, 87% din pacienți au avut boală IHC 3+ și 95% din pacienții incluși au avut boală IHC 3+ și/sau pozitivă la testul FISH. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Parametru	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Rată de răspuns (CI 95%CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durată medie a răspunsului (luni) (CI 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
TPP mediu (luni) (CI 95%)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Supraviețuire medie (luni) (CI 95%)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TPP = timpul până la progresie; „ne” indică faptul că nu a putut fi estimat sau nu a fost încă atins.

¹ Set complet de analize (în intenția de tratament)

² Supraviețuire medie estimată

Docetaxel în asociere cu capecitabină

Datele unui studiu clinic de fază III, multicentric, randomizat, controlat susțin utilizarea docetaxelului în asociere cu capecitabină în tratamentul pacienților cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul terapiei citotoxice care a inclus o antraciclină. În acest studiu, 255 pacienți au fost randomizate pentru tratament cu docetaxel (75 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, o dată la 3 săptămâni) și capecitabină (1250 mg/m² de două ori pe zi timp de 2 săptămâni, urmat de 1 săptămână pauză). 256 pacienți au fost randomizate pentru tratament cu docetaxel în monoterapie (100 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, o dată la 3 săptămâni). Supraviețuirea a fost superioară în ramura cu docetaxel + capecitabină ($p = 0,0126$). Supraviețuirea medie a fost de 442 de zile (docetaxel + capecitabină) față de 352 zile (docetaxel în monoterapie). Ratele de răspuns obiectiv global în rândul întregii populații randomizate (evaluarea investigatorului) au fost de 41,6% (docetaxel + capecitabină) față de 29,7% (docetaxel în monoterapie); $p = 0,0058$. Timpul până la progresia bolii fost superior în ramura cu docetaxel + capecitabină ($p < 0,0001$). Timpul mediu până la progresie a fost de 186 zile (docetaxel + capecitabină) față de 128 zile (docetaxel în monoterapie).

Cancer bronhopulmonar non-microcelular

Pacienți tratați anterior cu chimioterapice, cu sau fără radioterapie

Într-un studiu de fază III, care a inclus pacienți tratați anterior, timpul până la progresie (12,3 săptămâni față de 7 săptămâni) și timpul de supraviețuire totală au fost semnificativ mai lungi pentru docetaxel în doză de 75 mg/m² comparativ cu Cea mai bună terapie de susținere. Rata de supraviețuire la 1 an a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă în ramura cu docetaxel (40%) față de CBTS (16%). La pacienții tratați cu docetaxel 75 mg/m² s-a redus necesarul de analgezice morfice ($p < 0,01$), analgezice non-morfice ($p < 0,01$), alte medicamente asociate bolii ($p = 0,06$) și radioterapie ($p < 0,01$) comparativ cu cei tratați prin CBTS. Rata de răspuns global a fost de 6,8% la pacienții evaluabili, iar durată medie a răspunsului a fost de 26,1 săptămâni.

Docetaxel în asociere cu derivați de platină la pacienții care nu au mai primit chimioterapie

Într-un studiu de fază III, 1218 pacienți cu CBPNM nerezecabil, în stadiul IIIB sau IV, cu SPK de 70% sau mai mare și care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune, au fost randomizați pentru docetaxel (T) 75 mg/m² sub formă de perfuzie cu durată de 1 oră, urmat imediat de cisplatină (Cis) 75 mg/m² timp de 30-60 minute o dată la 3 săptămâni (TCis), docetaxel 75 mg/m² sub formă de perfuzie cu durată de 1 oră în asociere cu carboplatină (ASC 6 mg/ml min) timp de 30-60 minute o dată la 3 săptămâni sau vinorelbina (V) 25 mg/m² administrată timp de 6-10 minute în zilele 1, 8, 15, 22, urmată de cisplatină 100 mg/m² administrată în ziua 1 a ciclurilor repetată o dată la 4 săptămâni (VCis).

Datele despre supraviețuire, timpul mediu până la progresie și ratele de răspuns pentru două ramuri ale studiului sunt prezentate în tabelul următor:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analiză statistică
Supraviețuire totală (Obiectivul final principal):			
Supraviețuire medie (luni)	11,3	10,1	Raport de risc: 1,122 [CI 97,2%: 0,937; 1,342]*
Supraviețuire la 1 an (%)	46	41	Diferență de tratament: 5,4% [CI 95%: -1,1; 12,0]
Supraviețuire la 2 ani (%)	21	14	Diferență de tratament: 6,2% [CI 95%: 0,2; 12,3]
Timpul mediu până la progresie (săptămâni):	22,0	23,0	Raport de risc: 1,032 [CI 95%: 0,876; 1,216]
Rată de răspuns global (%):	31,6	24,5	Diferență de tratament: 7,1% [CI 95%: 0,7; 13,5]

*: Corectat pentru comparații multiple și ajustat pentru factorii de stratificare (stadiul bolii și regiunea tratamentului), pe baza populației de pacienți evaluabili.

Obiectivele finale secundare au inclus modificarea durerii, evaluarea globală a calității vieții prin EuroQoL-5D, Scala simptomelor cancerului bronhopulmonar și modificările scorului de performanță Karnofsky. Rezultatele pentru aceste obiective finale au susținut rezultatele pentru obiectivele finale principale.

Pentru combinația docetaxel/ carboplatină, nu a putut fi demonstrată o eficacitate echivalentă sau non-inferioară față de tratamentul combinat de referință VCis.

Cancer de prostată

Siguranța și eficacitatea docetaxelului în asociere cu prednison sau prednisolon la pacienții cu cancer de prostată metastazat hormono-rezistent au fost evaluate într-un studiu de fază III, multicentric, randomizat. În total, 1006 pacienți cu SPK > 60 au fost randomizați în următoarele grupuri:

- docetaxel 75 mg/m², o dată la 3 săptămâni timp de 10 cicluri.
- docetaxel 30 mg/m², administrat săptămânal în primele 5 săptămâni dintr-un ciclu de 6 săptămâni, timp de 5 cicluri.
- mitoxantronă 12 mg/m², o dată la 3 săptămâni timp de 10 cicluri

Toate cele trei regimuri au fost administrate în asociere cu prednison sau prednisolon 5 mg de două ori pe zi, continuu.

Pacienții care au primit docetaxel o dată la 3 săptămâni au demonstrat o supraviețuire totală semnificativ mai lungă decât cei tratați cu mitoxantronă. Prolungirea supraviețuirii observată în grupul care a primit docetaxel săptămânal nu a fost statistic semnificativă față de grupul de control cu mitoxantronă. Obiectivele finale de eficacitate pentru ramura cu docetaxel față de ramura de control sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Obiectiv final	Docetaxel o dată la 3 săptămâni	Docetaxel în fiecare săptămână	Mitoxantronă o dată la 3 săptămâni
Număr de pacienți	335	334	337
Supraviețuire medie (luni)	18,9	17,4	16,5
CI 95%	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Raport de risc	0,761	0,912	--
CI 95%	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
valoare p†*	0,0094	0,3624	--
Număr de pacienți	291	282	300
Rată de răspuns ASP** (%)	45,4	47,9	31,7
CI 95%	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
valoare p*	0,0005	<0,0001	--
Număr de pacienți	153	154	157
Rată de răspuns al durerii (%)	34,6	31,2	21,7
CI 95%	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
valoare p*	0,0107	0,0798	--
Număr de pacienți	141	134	137
Rată de răspuns tumoral (%)	12,1	8,2	6,6
CI 95%	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
valoare p*	0,1112	0,5853	--

†Test log rank stratificat

*Prag de semnificație statistică = 0,0175

**ASP: Antigen specific prostatic

Având în vedere că docetaxel administrat săptămânal a avut un profil de siguranță ușor mai bun decât docetaxel administrat o dată la 3 săptămâni, este posibil ca anumiți pacienți să prezinte beneficii în urma docetaxelului administrat săptămânal.

Nu au fost observate diferențe statistice între grupurile de tratament în ceea ce privește Calitatea globală a vieții.

Adenocarcinom gastric

A fost efectuat un studiu multicentric, cu medicație cunoscută, randomizat, pentru a se evalua siguranța și eficacitatea docetaxelului în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastro-esofagiene, care nu au primit chimioterapie anterioară pentru boala metastatică. În total, 445 pacienți cu SPK > 70 au fost tratați fie cu docetaxel (T) (75 mg/m² în ziua 1) în asocieră cu cisplatină (C) (75 mg/m² în ziua 1) și 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² pe zi, timp de 5 zile), fie cu cisplatină (100 mg/m² în ziua 1) și 5-fluorouracil (1000 mg/m² pe zi, timp de 5 zile). Durata unui ciclu de tratament a fost de 3 săptămâni pentru ramura TCF și de 4 săptămâni pentru ramura CF. Numărul mediu de cicluri administrate unui pacient a fost de 6 (interval de 1-16) pentru ramura TCF, comparativ cu 4 (interval de 1-12) pentru ramura CF. Timpul până la progresie (TPP) a fost obiectivul final principal. Reducerea riscului de progresie a fost de 32,1% și a fost asociată cu un TPP semnificativ mai lung (p = 0,0004) în favoarea ramurii TCF. Supraviețuirea totală a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă (p = 0,0201) în favoarea ramurii TCF, cu o reducere a riscului de mortalitate de 22,7%.

Rezultatele de eficacitate sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Eficacitatea docetaxelului în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric

Obiectiv final	TCF n = 221	CF n = 224
TPP mediu (luni) (CI 95%)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Raport de risc (CI 95%)	1,473 (1,189-1,825)	
*valoare p	0,0004	
Supraviețuire medie (luni) (CI 95%)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Estimată la 2 ani (%)	18,4	8,8
Raport de risc (CI 95%)	1,293 (1,041-1,606)	
*valoare p	0,0201	
Rată de răspuns global (RC+RP) (%)	36,7	25,4
valoare p	0,0106	
Boală progresivă ca cel mai bun răspuns global (%)	16,7	25,9

*Test log rank nestratificat

Analizele subgrupurilor în funcție de vârstă, sex și rasă au favorizat sistematic ramura TCF comparativ cu ramura CF.

O analiză actualizată a supraviețuirii efectuată cu o durată medie de urmărire de 41,6 luni, nu a mai arătat o diferență statistic semnificativă, deși întotdeauna în favoarea regimului TCF, și a arătat că beneficiul TCF față de CF se observă clar între 18 și 30 luni de urmărire.

Per ansamblu, calitatea vieții (CV) și rezultatele privind beneficiul clinic au indicat sistematic o îmbunătățire în favoarea ramurii TCF. Pacienții tratați cu TCF au avut un timp mai lung până la deteriorarea definitivă cu 5% a indicelui global al sănătății conform chestionarului QLQ-C30

(p = 0,0121) și un timp mai lung până la agravarea definitivă a scorului de performanță Karnofsky (p = 0,0088) comparativ cu pacienții tratați cu CF.

Cancer al capului și gâtului

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX323)

Siguranța și eficacitatea Docefrez pentru tratamentul de inducție la pacienți cu carcinom scuamocelular al capului și gâtului (CCSCG) au fost evaluate într-un studiu de fază III, randomizat, cu medicație cunoscută, multicentric (TAX323). În acest studiu, 358 pacienți cu CCSCG avansat loco-regional, inoperabil, cu scor de performanță OMS 0 sau 1, au fost randomizați într-unul din cele două ramuri de tratament. Pacienții din ramura cu docetaxel au primit fie docetaxel 75 mg/m² urmat de cisplatină (P) 75 mg/m² urmată de 5-fluorouracil 750 mg/m² pe zi sub formă de perfuzie continuă timp de 5 zile. Acest regim de tratament a fost administrat la fiecare trei săptămâni timp de 4 cicluri în cazul în care cel puțin un răspuns minor (≥ 25% reducere în dimensiunea tumorii măsurată bidimensional) a fost observat după 2 cicluri. La sfârșitul chimioterapiei, într-un interval minim de 4 săptămâni și într-un interval maxim de 7 săptămâni, pacienții a căror boală nu a progresat au primit radioterapie (RT) conform ghidurilor instituționale timp de 7 săptămâni (TPF/RT). Pacienții din ramura cu comparator au primit cisplatină (P) 100 mg/m² urmată de 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² pe zi timp de 5 zile. Acest regim de tratament a fost administrat la fiecare trei săptămâni timp de 4 cicluri în cazul în care s-a observat cel puțin un răspuns minor (≥25% reducere în dimensiunea tumorii măsurată bidimensional) după 2 cicluri. La sfârșitul chimioterapiei, într-un interval minim de 4 săptămâni și într-un interval maxim de 7 săptămâni, pacienții a căror boală nu a progresat au primit radioterapie (RT) conform ghidurilor instituționale timp de 7 săptămâni (PF/RT).

Radioterapia loco-regională s-a efectuat într-o fracție convențională (1,8 Gy - 2,0 Gy o dată pe zi, 5 zile pe săptămână cu o doză totală de 66 până la 70 Gy) sau în regim accelerat/hiperfracționat (de două ori pe zi, cu un interval interfracție de minim 6 ore, timp de 5 zile pe săptămână). Pentru formele de radioterapie

accelerată s-a recomandat o doză totală de 70 Gy, iar pentru formele de radioterapie hiperfracționată, 74 Gy. Rezecția chirurgicală a fost permisă după chimioterapie, înainte sau după radioterapie. Pacienții din ramura de tratament TPF au primit profilaxie antibiotică cu ciprofloxacină 500 mg de două ori pe zi, administrată oral, timp de 10 zile începând din a 5-a zi a fiecărui ciclu sau un echivalent. Obiectivul final principal în acest studiu, supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP), a fost semnificativ mai mare în ramura de tratament cu TPF comparativ cu PF, $p = 0,0042$ (SFP medie: 11,4 luni față de 8,3 luni) cu un timp total mediu de urmărire de 33,7 de luni. De asemenea, supraviețuirea medie totală a fost semnificativ mai mare în favoarea ramurii TPF comparativ cu PF (ST medie: 18,6 luni față de 14,5 luni) cu o scădere a riscului mortalității de 28%, $p = 0,0128$.

Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Eficacitatea docetaxelului în tratamentul de inducție la pacienți cu CCSCG avansat loco-regional, inoperabil
(Analiză a populației cu intenție de tratament)

Obiectiv final	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Supraviețuire medie fără progresie a bolii (luni) (CI 95%) Raport de risc ajustat (CI 95%) *valoare p	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Supraviețuire medie fără progresie a bolii (luni) (CI 95%) Raport de risc ajustat (CI 95%) *valoare p	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Cel mai bun răspuns global la chimioterapie (%) (CI 95%) ***valoare p	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Cel mai bun răspuns global la tratamentul de studiu [chimioterapie +/- radioterapie] (%) (CI 95%) *** valoare p	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Durata medie de răspuns la chimioterapie ± radioterapie (luni) CI 95%) Raport de risc (CI 95%) **valoare p	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Un raport de risc sub 1 favorizează Docefrez + cisplatină + 5-FU

* Model Cox (ajustare pentru localizarea primară a tumorii, stadii clinice T și N și PSWHO)

** Test log rank

*** Test chi-pătrat

Parametrii calității vieții

Pacienții tratați cu TPF au prezentat o deteriorare semnificativ mai mică a scorului global de sănătate comparativ cu cei tratați cu PF ($p = 0,01$, utilizând scala EORTC QLQ-C30).

Parametrii de beneficiu clinic

Scala scorului de performanță pentru sub-scalele (PSS-HN) specifice capului și gâtului, concepute să măsoare inteligibilitatea vorbirii, capacitatea de a mânca în public și normalitatea regimului alimentar au fost semnificativ în favoarea TPF comparativ cu PF.

Timpul mediu până la prima deteriorare a scorului de performanță OMS a fost semnificativ mai lung în ramura cu TPF comparativ cu PF. Scorul de intensitate a durerii s-a îmbunătățit în timpul tratamentului în ambele grupuri de tratament indicând o abordare terapeutică adecvată a durerii.

- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX324)

Siguranța și eficacitatea docetaxelului în tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom scuamocelular avansat loco-regional al capului și gâtului (CCSCG) au fost evaluate într-un studiu de fază III, randomizat, multicentric, cu medicație cunoscută (TAX 324). În acest studiu, 501 pacienți cu CCSCG avansat loco-regional și cu scor de performanță OMS 0 sau 1 au fost randomizați într-unul din cele două ramuri. Populația studiului a inclus pacienți cu tumoră tehnic nerezecabilă, pacienți cu probabilitate mică de vindecare chirurgical și pacienți la care se țintește păstrarea organului. Evaluarea eficacității și siguranței s-a făcut numai pe baza obiectivelor finale de supraviețuire, iar succesul păstrării organului nu a fost luat în considerare în mod oficial. Pacienții din ramura cu docetaxel au primit docetaxel (T) 75 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă în ziua 1, urmat de cisplatină (P) 100 mg/m² administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² pe zi, sub formă de perfuzie intravenoasă continuă din ziua 1 până în ziua 4. Ciclurile s-au repetat la fiecare 3 săptămâni, de câte 3 ori. Toți pacienții care nu au avut boală progresivă au primit chimioradioterapie (CRT) conform protocolului (TPF/CRT). Pacienții din ramura cu comparator au primit cisplatină (P) 100 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute până la trei ore în ziua 1, urmată de perfuzie intravenoasă continuă cu 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² pe zi din ziua 1 până în ziua 5. Ciclurile s-au repetat la fiecare 3 săptămâni de câte 3 ori. Toți pacienții care nu au avut boală progresivă au primit CRT conform protocolului (PF/CRT).

Pacienții din ambele ramuri de tratament au primit CRT timp de 7 săptămâni după chimioterapia de inducție cu un interval minim de 3 săptămâni și nu mai târziu de 8 săptămâni după începerea ultimului ciclu (ziua 22 până în ziua 56 din ultimul ciclu). În timpul radioterapiei, s-a administrat săptămânal carboplatină (ASC 1,5) sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, în maxim 7 doze. Radioterapia a fost aplicată cu echipament de megavoltaj cu fracționare o dată pe zi (2 Gy pe zi, 5 zile pe săptămână timp de 7 săptămâni, în doză totală de 70-72 Gy). Intervenția chirurgicală la nivelul localizării primare a bolii și/sau la nivelul gâtului a putut fi luată în considerare în orice moment după încheierea CRT. Toți pacienții din ramura cu docetaxel au primit antibioterapie profilactică. Obiectivul final principal de eficacitate în acest studiu, supraviețuirea totală (ST), a fost semnificativ mai mare (test log rank, $p = 0,0058$) în cazul schemei de tratament cu docetaxel, comparativ cu PF (ST medie 70,6 față de 30,1 luni), cu reducere a riscului de mortalitate de 30% comparativ cu PF (raport de risc (RR) = 0,70, interval de încredere (CI 95% = 0,54-0,90), cu timp total mediu de urmărire de 41,9 luni. Obiectivul final secundar, SFP, a demonstrat o reducere a riscului de progresie a bolii sau deces de 29% și o ameliorare a SFP medii la 22 de luni (35,5 luni pentru TPF și 13,1 pentru PF). De asemenea, aceasta a fost statistic semnificativă cu un RR de 0,71 CI 95% 0,56 - 0,90; test log rank $p = 0,004$.

Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Eficacitatea docetaxelului în tratamentul de inducție al pacienților
cu CCSCG avansat loco-regional (analiza populației cu intenție de tratament)

Criteriu de eficacitate	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Supraviețuire globală mediană (luni) (Î 95%) Risc relativ: (Î 95%) *valoarea p	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
FPS mediană (luni) (Î 95%) Risc relativ: (Î 95%) *valoarea p	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
Cel mai bun răspuns global (CR + PR) la chimioterapie (%) (Î 95%) *** valoarea p	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Cel mai bun răspuns global (CR + PR) a tratamentul din studiu [chimioterapie +/- chimioradioterapie] (%) (Î 95%) *** valoarea p	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Un raport de risc sub 1 favorizează docetaxel + cisplatină + fluorouracil

*test log-rank neajustat

** test log-rank neajustat, fără a fi ajustat pentru comparații multiple

*** test chi-pătrat, fără a fi ajustat pentru comparații multiple

NA - nu este cazul

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica docetaxelului a fost evaluată la pacienți cu cancer după administrarea a 20-115 mg/m² în studiile de fază I. Profilul cinetic al docetaxelului nu depinde de doză și corespunde unui model farmacocinetic tricompartimental, cu timpi de înjumătățire pentru fazele α , β și γ , de 4 minute, 36 minute și, respectiv, 11,1 ore. Faza tardivă se datorează, parțial, unui eflux relativ lent al docetaxelului din compartimentul periferic. După administrarea unei doze de 100 mg/m² în perfuzie de o oră, s-a realizat o medie a concentrației plasmatice maxime de 3,7 μ g/ml, cu o valoare ASC corespunzătoare de 4,6 h. μ g/ml. Valorile medii ale clearance-ului corporal total și volumului relativ de distribuție la starea de echilibru au fost de 21 l/h/m², respectiv, de 113 l. Variațiile interindividuale ale clearance-ului corporal total au fost de aproximativ 50%. Docetaxelul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de peste 95%.

Un studiu cu docetaxel marcat cu 14C s-a efectuat la trei pacienți cu cancer. Docetaxelul s-a eliminat prin urină și fecale, după o metabolizare oxidativă mediată de citocromul P-450 a grupului esteric terț-butil, în decurs de 7 zile, excreția prin urină și fecale reprezentând aproximativ 6%, respectiv, 75% din doza administrată marcată radioactiv. Aproximativ 80% din radioactivitatea regăsită în fecale se excretă în primele 48 ore după perfuzie, sub forma unui metabolit inactiv major, 3 metaboliți inactivi minori și foarte mici cantități de produs medicamentos nemodificat.

O analiză farmacocinetică populațională s-a efectuat cu docetaxel la 577 pacienți. Parametrii farmacocinetici estimați prin model s-au apropiat de cei estimați în studiile de fază I. Farmacocinetica docetaxelului nu a depins de vârsta sau sexul pacientului. La un număr mic de pacienți (n = 23) cu rezultate ale analizelor biochimice sugerând insuficiență hepatică ușoară până la moderată (ALT, AST > 1,5 ori LSVN, asociate cu fosfataza alcalină > 2,5 ori LSVN), clearance-ul total a fost redus în medie cu 27% (vezi pct. 4.2). Clearance-

ul docetaxelului nu a fost modificat la pacienții cu retenție lichidiană ușoară până la moderată și nu există date disponibile pentru pacienții cu retenție lichidiană severă.

În cazul administrării în asociere cu doxorubicină, docetaxelul nu influențează clearance-ul doxorubicinei și concentrațiile plasmatice ale doxorubicinolului (metabolitul doxorubicinei). Farmacocinetica docetaxelului, doxorubicinei și ciclofosfamidei nu a fost influențată de administrarea concomitentă a acestora.

Un studiu de fază I care a evaluat efectul capecitabinei asupra farmacocineticii docetaxelului și invers nu a arătat niciun efect al capecitabinei asupra farmacocineticii docetaxelului (C_{max} și ASC) și niciun efect al docetaxelului asupra farmacocineticii unui metabolit relevant al capecitabinei, 5'-DFUR.

Clearance-ul docetaxelului în terapie asociată cu cisplatină a fost similar cu cel observat în monoterapie. Profilul farmacocinetic al cisplatinei administrate la scurt timp după perfuzia cu docetaxel este similar cu cel observat în cazul cisplatinei în monoterapie.

Administrarea în asociere a docetaxelului cu cisplatină și 5-fluorouracil la 12 pacienți cu tumori solide nu a avut nicio influență asupra farmacocineticii fiecărui medicament în parte.

Efectul prednisonului asupra farmacocineticii docetaxelului administrat cu premedicație standard cu dexametazonă a fost studiat la 42 pacienți. Nu s-a observat niciun efect al prednisonului asupra farmacocineticii docetaxelului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Potențialul carcinogen al docetaxelului nu a fost studiat.

Docetaxelul a dovedit potențial mutagen în studiile *in vitro* pe micronuclei și în testul aberațiilor cromozomiale efectuat pe celule CHO-K1, precum și *in vivo* în testul micronucleilor la șoarece. Cu toate acestea, nu a indus mutagenitate în testul Ames sau analiza de mutație genică CHO/HGPRT. Aceste rezultate sunt în concordanță cu activitatea farmacologică a docetaxelului.

Reacțiile adverse la nivelul testiculelor, observate în studiile de toxicitate efectuate la rozătoare, sugerează faptul că docetaxelul poate afecta fertilitatea masculină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Solvent:

Etanol anhidru
Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

A nu se utiliza niciun echipament sau dispozitiv din PVC. Docefrez este incompatibil cu echipamentele sau dispozitivele din PVC.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon

24 luni

Soluție reconstituită

Soluția reconstituită conține 24 mg docetaxel/ml și trebuie utilizată imediat după preparare.

Stabilitatea fizică și chimică a soluției reconstituite a fost demonstrată pentru o perioadă 8 ore dacă este păstrată la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C sau sub 25°C, iar în cazul soluției perfuzabile finale, pentru o perioadă de 4 ore la temperaturi sub 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2 - 8°C, decât dacă reconstituirea și diluarea ulterioară au avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit și diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Docefrez 80 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon cu pulbere:

Flacon din sticlă incoloră de tip I, cu capacitatea de 15 ml, prevăzut cu dop gri din cauciuc bromobutilic și capsă de siguranță flip-off din aluminiu de culoare roșu sângerieu.

Flacon cu solvent:

Flacon din sticlă incoloră de tip I, cu capacitatea de 5 ml, prevăzut cu dop gri din cauciuc bromobutilic și capsă de siguranță flip-off din aluminiu de culoare maro.

Fiecare cutie conține:

- un flacon unidoză cu pulbere cu 80 mg docetaxel (surplus de 18%: 94,4 mg) și
- un flacon unidoză cu solvent cu 4 ml solvent pentru Docefrez (35,4% (m/m) etanol în polisorbat 80).

Surplusurile sunt incluse pentru a asigura că, în urma diluării cu întregul volum al flaconului cu solvent însoțitor, volumul minim extractibil al concentratului reconstituit conținând 20 mg sau, respectiv, 80 mg docetaxel poate fi extras din flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Docetaxel este un medicament antineoplazic și, asemenea altor compuși potențial citotoxici, trebuie exercitată de prudență la prepararea soluțiilor de docetaxel. Trebuie utilizată o tehnică aseptică adecvată în toate etapele.

Dacă docetaxel pulbere, concentrat reconstituit sau soluție perfuzabilă intră în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun din abundență. Dacă docetaxel pulbere, concentrat reconstituit sau soluție perfuzabilă intră în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu apă din abundență.

Atât concentratul reconstituit, cât și soluția perfuzabilă trebuie inspectate vizual înainte de utilizare. Orice soluție ce conține un precipitat trebuie aruncată.

A nu se utiliza niciun echipament sau dispozitiv din PVC. Docefrez este incompatibil cu echipamentele sau dispozitivele din PVC.

Docefrez pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este exclusiv de unică folosință.

Instrucțiuni de reconstituire

Pot fi necesare mai multe flacoane pentru a obține doza dorită pentru pacient. De exemplu, pentru o doză de 140 mg docetaxel ar fi necesare o cutie de 80 mg și trei cutii de 20 mg. Numărul necesar de flacoane cu Docefrez pulbere trebuie lăsat să atingă temperatura camerei (între 15°C - 25°C) timp de 5 minute. Utilizând o seringă cu un ac, întregul conținut al flaconului corect cu solvent pentru Docefrez trebuie extras și injectat în flacoanele respective cu Docefrez pulbere.

Se agită energic pentru o solubilizare completă a pulberii (pulberea se va dizolva în mai puțin de 90 secunde).

Soluția reconstituită conține aproximativ 24 mg/ml docetaxel și trebuie utilizată imediat după preparare.

Prepararea soluției perfuzabile

După reconstituire, fiecare flacon conține un volum extractibil de aproximativ 3,36 ml concentrat, echivalent cu aproximativ 80 mg docetaxel.

Volumul de concentrat (24 mg/ml docetaxel) corespunzător dozei dorite (mg) pentru pacient trebuie extras (din numărul adecvat de flacoane) utilizând seringi gradate prevăzute cu un ac.

Acest volum de concentrat trebuie injectat într-o pungă sau un flacon de perfuzie de 250 ml, conținând fie soluție perfuzabilă de glucoză de 50 mg/ml (5%), fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%).

Dacă este necesară o doză de docetaxel mai mare de 200 mg, trebuie utilizat un volum mai mare de vehicul de perfuzie, astfel încât să nu se depășească o concentrație de 0,74 mg/ml docetaxel în soluția perfuzabilă finală.

Soluția din punga sau flaconul de perfuzie trebuie omogenizată manual prin mișcări oscilante.

Mod de administrare

Soluția perfuzabilă de docetaxel trebuie utilizată în decurs de 4 ore și trebuie administrată pe cale aseptică sub formă de perfuzie cu durată de 1 oră la temperatura camerei și în condiții de iluminat normal.

Eliminare

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olanda
tel: +31-23-5685501
fax: +31-23-5685505

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/630/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10 mai 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): [://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDITIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polaris Avenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olanda

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență, așa cum este descris în versiunea 6 (din data de Ianuarie 2010), prezentată în modulul 1.8.1 al Cererii de autorizare de punere pe piață, există și este funcțional înainte de și pe perioada punerii pe piață a medicamentului.

Planul de management al riscului

Nu este cazul.

Cererea se bazează pe un medicament de referință pentru care nu au fost identificate probleme legate de siguranță care să necesite activități suplimentare de reducere la minimum a riscului.

RPAS-uri

Programul de depunere a RPAS trebuie să urmeze programul RPAS pentru medicamentul de referință.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton de 20 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Docefrez 20 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Docetaxel

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon unidoză cu pulbere conține docetaxel (anhidru) 20 mg. După reconstituire, 1 ml de concentrat conține docetaxel 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Solvent:

Polisorbat 80 și etanol, anhidru

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon cu pulbere

1 flacon cu solvent

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se dilua înainte de utilizare. **Pentru o singură administrare.**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă, după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

CITOTOXIC.
Precauții speciale de manipulare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
Păstrați flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/630/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului cu pulbere de 20 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Docefrez 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Docetaxel

Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se dilua înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

20 mg docetaxel (anhidru)

După reconstituire, 1 ml de concentrat conține docetaxel (anhidru) 24 mg.

6. ALTE INFORMAȚII

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CITOTOXIC

Precauții speciale de manipulare

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului cu solvent pentru Docefrez de 20 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Docefrez 20 mg

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml (35,4% m/m etanol în polisorbato 80)

6. ALTE INFORMAȚII

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olanda

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton de 80 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Docefrez 80 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Docetaxel

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon unidoză cu pulbere conține docetaxel (anhidru) 80 mg. După reconstituire, 1 ml de concentrat conține docetaxel 24 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Solvent:

Polisorbat 80 și etanol, anhidru

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon cu pulbere

1 flacon cu solvent

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se dilua înainte de utilizare. **Pentru o singură administrare.**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă, după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

CITOTOXIC

Precauții speciale de manipulare

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

Păstrați flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/630/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului cu pulbere de 80 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Docefrez 80 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Docetaxel

Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se dilua înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

80 mg docetaxel (anhidru)

După reconstituire, 1 ml de concentrat conține docetaxel (anhidru) 24 mg.

6. ALTE INFORMAȚII

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CITOTOXIC

Precauții speciale de manipulare

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului cu solvent pentru Docefrez de 80 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Docefrez 80 mg

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de **utilizare**

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

4 ml (35,4% m/m etanol în polisorbate 80)

6. ALTE INFORMAȚII

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olanda

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Docefrez 20 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă Docetaxel

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Docefrez și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Docefrez
3. Cum să utilizați Docefrez
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Docefrez
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE DOCEFREZ ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Docefrez conține substanța activă docetaxel. Docetaxelul, derivat din acele copacului tisa, aparține unui grup de medicamente antineoplazice denumite taxani.

Docefrez se utilizează fie în monoterapie (singur), fie în asociere cu alte medicamente, pentru tratamentul următoarelor tipuri de cancer:

- cancer de sân în stadiu avansat, în monoterapie sau în asociere cu doxorubicină, trastuzumab sau capecitabină
- cancer de sân în stadiu incipient cu sau fără afectare a ganglionilor limfatici, în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă
- cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (CBPNM), în monoterapie sau în asociere cu cisplatină
- cancer de prostată, în asociere cu prednison sau prednisolon
- cancer gastric metastazat, în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil
- cancer al capului și gâtului, în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI DOCEFREZ

Nu utilizați Docefrez

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la docetaxel sau la oricare dintre celelalte componente ale Docefrez
- dacă numărul de celule albe din sângele dumneavoastră este prea mic
- dacă aveți o boală severă de ficat

Aveți grijă deosebită când utilizați Docefrez

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți:

- probleme cu inima
- probleme cu ficatul
- probleme cu rinichii

Înainte de fiecare doză de Docefrez, vi se vor efectua analize de sânge pentru a verifica dacă numărul de celule sanguine și funcția dumneavoastră hepatică sunt adecvate.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați medicamente care conțin oricare dintre următoarele substanțe active:

- ritonavir și alți inhibitori proteazici, utilizați pentru tratarea infecției cu HIV/SIDA
- ketoconazol și itraconazol, utilizate pentru tratarea infecțiilor micotice
- ciclosporină, utilizată pentru supresia sistemului dumneavoastră imunitar (de exemplu după transplanturi)
- eritromicină, antibiotic utilizat pentru tratarea infecțiilor bacteriene

Sarcina

Cereți sfatul medicului înainte de a vi se administra orice medicament.

Nu trebuie să utilizați Docefrez dacă sunteți gravidă cu excepția cazului în care este indicat în mod clar de medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament și trebuie să utilizați o metodă eficientă de contracepție în timpul acestuia, deoarece Docefrez poate fi dăunător pentru făt. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului, trebuie să vă informați imediat medicul.

Dacă sunteți bărbat și vă aflați sub tratament cu Docefrez, sunteți sfătuit să nu procreați în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după acesta și să solicitați recomandări privind conservarea spermei înainte de tratament deoarece docetaxel poate afecta fertilitatea masculină.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timp ce utilizați Docefrez.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu există studii privind efectele Docefrez asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, având în vedere faptul că medicamentul poate provoca amețeală, oboseală și leșin, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse.

Informații importante privind unele componente ale Docefrez

Solventul conține mici cantități de etanol (alcool), mai puțin de 100 mg pe doză.

2. CUM SĂ UTILIZAȚI DOCEFREZ

Medicul dumneavoastră vă va calcula doza în funcție de suprafața dumneavoastră corporală în m^2 (depinde de greutate și înălțime) și de starea dumneavoastră generală.

Docefrez vă va fi administrat de către un cadru medical, în spital. Acesta se administrează prin picurare în venă (perfuzie intravenoasă) timp de aproximativ o oră. De obicei, perfuzia cu Docefrez vi se administrează o dată la fiecare trei săptămâni.

Medicul dumneavoastră poate modifica doza și/sau frecvența de administrare în funcție de rezultatele analizelor dumneavoastră de sânge, de starea dumneavoastră generală și de apariția anumitor reacții adverse. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei dacă aveți febră, diaree, ulceratii la nivelul cavității bucale, senzație de amorțeală sau de furnicături și înțepături.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie alte medicamente înaintea sau în timpul tratamentului cu Docefrez:

- pentru a reduce la minim reacțiile alergice și retenția de lichide (tratament prealabil cu un corticoid oral

precum dexametazona),

- pentru a vă stimula măduva osoasă să producă mai multe celule sanguine (de exemplu filgrastim).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Docefrez poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse se pot produce cu anumite frecvențe care sunt definite astfel:

- foarte frecvente: afectează mai mult de 1 utilizator din 10
- frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
- mai puțin frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 1 000
- rare: afectează 1 până la 10 utilizatori din 10 000
- foarte rare: afectează mai puțin de 1 utilizator din 10 000
- cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Cele mai frecvente reacții adverse la Docefrez, când se administrează în monoterapie (singur), sunt reducerea numărului de celule roșii sau celule albe, alopecie, greață, vărsături, ulceratii la nivelul cavității bucale, diaree și oboseală (toate foarte frecvente).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei în timpul sau la scurt timp după perfuzie dacă observați oricare din următoarele simptome ale reacțiilor alergice (foarte frecvente):

- înroșire bruscă a feței, reacții cutanate, mâncărime pe piele
- constricție toracică, dificultăți în respirație
- febră sau frisoane
- dureri de spate
- tensiune arterială scăzută.

Alte reacții adverse foarte frecvente:

- febră*: spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei
- infecții, inclusiv pneumonie și septicemie
- număr scăzut de celule roșii (anemie, cu simptome precum paloare, slăbiciune)
- număr scăzut de celule albe (vă poate predispune mai mult la infecții)
- număr scăzut de trombocite (risc crescut de sângerări neașteptate)
- reacții alergice (a se vedea mai sus)
- dureri de cap*, insomnie*
- senzație de amorțeală sau de furnicături și înțepături, tulburări ale gustului (cauzate de leziuni nervoase)
- dureri la nivelul articulațiilor sau mușchilor
- inflamare la nivelul ochilor sau lăcrimare crescută a ochilor
- umflare cauzată de lichide din ganglionii limfatici care se răspândesc în locuri mai puțin obișnuite
- umflarea mâinilor, picioarelor, gambelor
- dispnee (respirație dificilă), tuse*
- scurgeri nazale sau rinoree; inflamarea gâtului și nasului*
- sângerări nazale
- ulceratii la nivelul cavității bucale
- greață, vărsături, indigestie*, dureri abdominale*
- diaree, constipație*
- căderea părului
- înroșirea și umflarea palmelor sau tălpilor care pot cauza descuamarea pielii (acestea se pot produce și pe brațe, față sau corp)*
- modificarea culorii unghiilor*, care se pot desprinde
- dureri musculare de scurtă și lungă durată; dureri de spate sau dureri ale oaselor*

- modificarea sau absența ciclului menstrual*
- oboseală, durere, simptome asemănătoare gripei*
- pierderea poftei de mâncare (anorexie), creștere sau scădere în greutate*

Reacții adverse frecvente:

- infecție micotică a gurii (candidoză orală)
- deshidratare
- amețelă, tulburări de auz
- scăderea tensiunii arteriale (hipotensiune arterială), insuficiență cardiacă; bătăi neregulate ale inimii (aritmie)
- uscăciune a gurii, înghițire dificilă sau dureroasă, inflamarea esofagului (esofagită)
- sângerări
- valori crescute ale enzimelor hepatice (la analizele de sânge)

Reacții adverse mai puțin frecvente:

- leșin
- reacții cutanate, inflamarea venei sau umflare la locul injectării
- inflamarea colonului, a intestinului subțire; perforație intestinală
- cheaguri de sânge.

Când Docefrez se administrează în asociere cu alte medicamente antineoplazice, frecvența sau severitatea unor reacții adverse poate crește. Reacțiile adverse marcate cu „*” au fost raportate când Docefrez a fost administrat în asociere cu alte medicamente.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ DOCEFREZ

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Docefrez după data de expirare înscrisă pe cutia de carton și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Păstrați flaconul în ambalajul secundar de carton pentru a fi protejat de lumină.

Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat după preparare.

Stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite a fost demonstrată pentru o perioadă de 8 ore dacă este păstrată la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C sau sub 25°C, iar în cazul soluției perfuzabile finale, pentru o perioadă de 4 ore la temperatura camerei.

Perfuzia trebuie utilizată în decurs de 4 ore la temperaturi sub 25°C.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Docefrez

- Substanța activă este docetaxel.
[Docefrez 20 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă]. Fiecare flacon conține docetaxel (anhidru) 20 mg. După reconstituire, 1 ml de concentrat conține 24 mg docetaxel.
- Solventul conține 35,4% m/m etanol și polisorbitat 80.

Cum arată Docefrez și conținutul ambalajului

Docefrez 20 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă:

Flacon cu pulbere: Docefrez este o pulbere liofilizată de culoare albă, disponibilă într-un flacon din sticlă incoloră, prevăzut cu un dop din cauciuc fără latex de culoare gri și un sigiliu din aluminiu de culoare verde.

Flacon cu solvent: 1 ml de soluție limpede, incoloră, disponibilă într-un flacon din sticlă prevăzut cu un dop din cauciuc fără latex de culoare gri și un sigiliu din aluminiu de culoare albastră.

Fiecare ambalaj conține: 1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu solvent.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olanda
tel. +31 (0)23 568 5501

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): [://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății:

GHID DE PREPARARE PENTRU UTILIZAREA DOCEFREZ 20 MG, PULBERE ȘI SOLVENT PENTRU CONCENTRAT PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ

Este important să citiți întregul conținut al acestei proceduri înainte de prepararea fie a soluției reconstituite de Docefrez fie a soluției perfuzabile de Docefrez.

1. FORMULĂ

Docefrez 20 mg pulbere este o pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă ce conține docetaxel (anhidru) 20 mg (surplus de 22%: 24,4 mg). Solventul pentru Docefrez este o soluție de 35,4% m/m etanol (anhidru) în polisorbat 80. După reconstituire, 1 ml de concentrat conține 24 mg docetaxel.

2. PREZENTARE

Docefrez este disponibil sub formă de flacoane unidoză.

Fiecare cutie de Docefrez 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține un flacon unidoză de docetaxel (anhidru) (20 mg cu surplusul corespunzător de 24,4 mg sub formă de pulbere liofilizată) și un flacon unidoză corespunzător cu 1 ml de solvent constând din 35,4% (m/m) etanol (anhidru) în polisorbat 80.

Surplusul asigură că, în urma diluării cu întregul volum extractibil al flaconului cu solvent însoțitor pentru Docefrez, există o soluție reconstituită minimă extractibilă de 0,84 ml conținând 20 mg docetaxel (anhidru).

Flacoanele de Docefrez trebuie păstrate la frigider. A nu se congela. Docefrez nu trebuie utilizat după data de expirare înscrisă pe cutie și flacoane.

2.1 Flacoane cu pulbere de Docefrez 20 mg

Docefrez 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

- Flaconul de Docefrez 20 mg conține o pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă într-un flacon tubular din sticlă incoloră, cu capacitatea de 5 ml, prevăzut cu un dop din cauciuc de 20 mm de culoare gri și închis ermetic cu un sigiliu din aluminiu flip-off de culoare verde închis.
- Fiecare flacon de Docefrez 20 mg conține docetaxel (anhidru) 20 mg (surplus de 22%: 24,4 mg docetaxel).

2.2 Flacoane cu solvent de Docefrez 20 mg

Solventul pentru Docefrez este 35,4% m/m etanol în polisorbat 80.

Solvent pentru Docefrez 20 mg, pulbere pentru soluție perfuzabilă

- Flaconul cu solvent pentru Docefrez 20 mg este un flacon tubular din sticlă incoloră de tip 1, cu capacitatea de 1 ml, prevăzut cu dop din cauciuc bromobutil de 20 mm de culoare gri, închis ermetic cu un sigiliu din aluminiu flip-off de 20 mm de culoare albastru închis.
- Fiecare flacon cu solvent de Docefrez 20 mg conține 1 ml de 35,4% m/m etanol în polisorbat 80.

Surplusurile sunt incluse pentru a asigura că, în urma diluării cu întregul volum al flaconului cu solvent

însoțitor, volumul minim extractibil al concentratului reconstituit conținând 20 mg, respectiv 80 mg docetaxel poate fi extras din flacon.

3. RECOMANDĂRI PENTRU UTILIZAREA ÎN CONDIȚII DE SIGURANȚĂ

Docefrez este un medicament antineoplazic și, ca în cazul altor compuși potențial toxici, trebuie ca manipularea și prepararea soluțiilor de Docefrez să se realizeze cu prudență. Se recomandă folosirea mănușilor.

Dacă Docefrez pulbere, soluție reconstituită sau soluție perfuzabilă intră în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun din abundență. Dacă Docefrez pulbere, soluție reconstituită sau soluție perfuzabilă intră în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu apă din abundență.

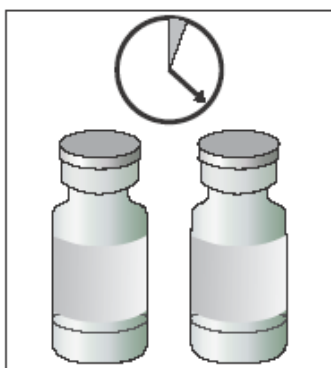
4. PREPARARE PENTRU ADMINISTRAREA INTRAVENOASĂ

A nu se utiliza niciun echipament sau dispozitiv din PVC. Docefrez este incompatibil cu echipamentele sau dispozitivele din PVC.

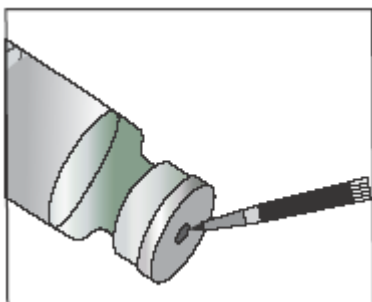
Docefrez pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este exclusiv de unică folosință.

4.1 Reconstituirea Docefrez pulbere pentru soluție perfuzabilă

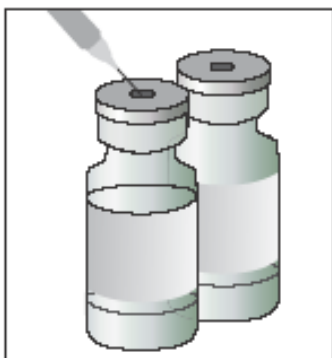
4.1.1 Scoateți din frigider numărul dorit de cutii cu Docefrez și lăsați-le la temperatura camerei (sub 25°C) timp de 5 minute.



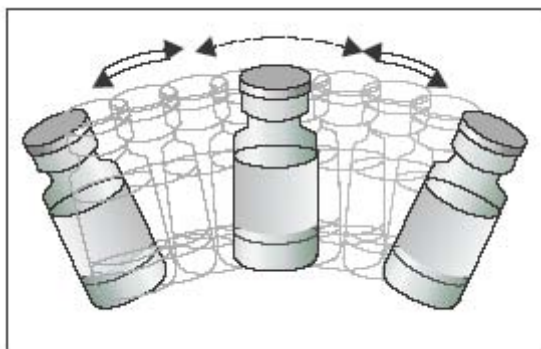
4.1.2 Extrageți printr-o tehnică aseptică, cu ajutorul unei seringi prevăzute cu un ac, întregul conținut al flaconului cu solvent pentru Docefrez răsturnând parțial flaconul.



4.1.3 Injectați întregul conținut al seringii în flaconul corespunzător de Docefrez.

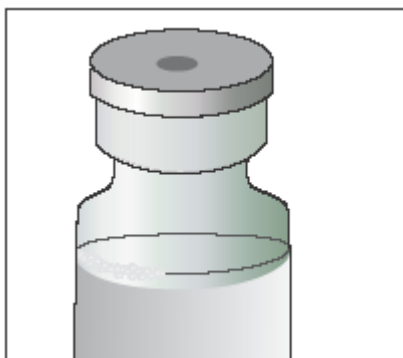


4.1.4 Scoateți seringa și acul și agitați bine pentru stabilizarea completă a pulberii.



4.1.5 Lăsați flaconul reconstituit în poziție verticală timp de 5 minute la temperatura camerei (sub 25°C) și apoi verificați dacă soluția este omogenă și limpede.

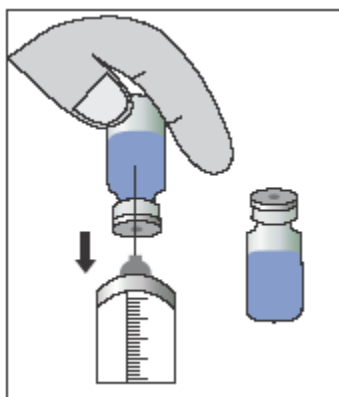
Soluția reconstituită conține aproximativ 24 mg/ml docetaxel și trebuie utilizată imediat după preparare. Totuși, stabilitatea chimică și fizică a soluției „amestec prealabil” a fost demonstrată pentru 8 ore dacă este păstrată la temperaturi între 2°C și 8°C sau la temperatura camerei (sub 25°C).



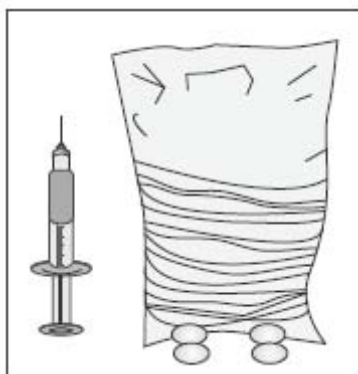
4.2 Prepararea soluției perfuzabile

4.2.1 Pot fi necesare mai multe flacoane de soluție reconstituită pentru a obține doza dorită pentru pacient. În funcție de doza dorită pentru pacient exprimată în mg, extrageți printr-o tehnică aseptică, cu ajutorul unor seringi gradate prevăzute cu un ac, volumul corespunzător din numărul adecvat de soluții reconstituite. De

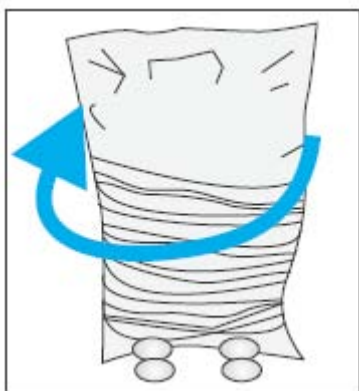
exemplu, pentru o doză de 140 mg docetaxel ar fi necesare o cutie de 80 mg și trei cutii de 20 mg. Soluția reconstituită conține ~ 24 mg/ml docetaxel, echivalent cu un volum extractibil de aproximativ 20 mg/0,84 ml și 80 mg/3,36 ml.



4.2.2 Injectați volumul dorit de soluție reconstituită într-o pungă sau un flacon de perfuzie de 250 ml, conținând fie soluție de glucoză 5%, fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%). Dacă este necesară o doză de docetaxel mai mare de 200 mg, utilizați un volum mai mare de vehicul de perfuzie astfel încât să nu se depășească o concentrație de docetaxel de 0,74 mg/ml.



4.2.3 Omogenizați manual conținutul pungii sau flaconului de perfuzie prin mișcări de rotație.



4.2.4 Soluția perfuzabilă de Docefrez trebuie administrată în decurs de 4 ore de la preparare, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, printr-o tehnică aseptică, la temperatura camerei (sub 25°C) și în condiții de iluminat normal.

4.2.5 Similar tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, soluția reconstituită și soluția perfuzabilă de Docefrez trebuie inspectate vizual înainte de utilizare; soluțiile care conțin precipitat trebuie eliminate.



5. ELIMINARE

Toate materialele care au fost utilizate pentru diluare și administrare și orice produs neutilizat trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR
Docefrez 80 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Docetaxel

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Docefrez și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Docefrez
3. Cum să utilizați Docefrez
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Docefrez
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE DOCEFREZ ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Docefrez conține substanța activă docetaxel. Docetaxelul, derivat din acele copacului tisa, aparține unui grup de medicamente antineoplazice denumite taxani.

Docefrez se utilizează, fie în monoterapie (singur), fie în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul următoarelor tipuri de cancer:

- cancer de sân în stadiu avansat, în monoterapie sau în asociere cu doxorubicină, trastuzumab sau capecitabină
- cancer de sân în stadiu incipient cu sau fără afectare a ganglionilor limfatici, în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă
- cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (CBPNM), în monoterapie sau în asociere cu cisplatină
- cancer de prostată, în asociere cu prednison sau prednisolon
- cancer gastric metastazat, în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil.
- cancer al capului și gâtului, în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI DOCEFREZ

Nu utilizați Docefrez

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la docetaxel sau la oricare altul dintre celelalte componente ale Docefrez
- dacă numărul de celule albe din sângele dumneavoastră este prea mic
- dacă aveți o boală severă de ficat

Aveți grijă deosebită când utilizați Docefrez

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți:

- probleme cu inima
- probleme cu ficatul
- probleme cu rinichii

Înainte de fiecare doză de Docefrez, vi se vor efectua analize de sânge pentru a verifica dacă numărul de celule sanguine și funcția dumneavoastră hepatică sunt adecvate.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați medicamente care conțin oricare dintre următoarele substanțe active:

- ritonavir și alți inhibitori proteazici, utilizați pentru tratarea infecției cu HIV/SIDA
- ketoconazol și itraconazol, utilizate pentru tratarea infecțiilor micotice
- ciclosporină, utilizată pentru supresia sistemului dumneavoastră imunitar (de exemplu după transplanturi)
- eritromicină, antibiotic utilizat pentru tratarea infecțiilor bacteriene

Sarcina

Cereți sfatul medicului înainte de a vi se administra orice medicament.

Nu trebuie să utilizați Docefrez dacă sunteți gravidă cu excepția cazului în care este indicat în mod clar de medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament și trebuie să utilizați o metodă eficientă de contracepție în timpul acestuia, deoarece Docefrez poate fi dăunător pentru făt. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului, trebuie să vă informați imediat medicul.

Dacă sunteți bărbat și vă aflați sub tratament cu Docefrez, sunteți sfătuit să nu procreați în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după acesta și să solicitați recomandări privind conservarea spermei înainte de tratament deoarece docetaxel poate afecta fertilitatea masculină.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timp ce utilizați Docefrez.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu există studii privind efectele Docefrez asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, având în vedere faptul că medicamentul poate provoca amețeală, oboseală și leșin, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse.

Informații importante privind unele componente ale Docefrez

Solventul conține mici cantități de etanol (alcool), mai puțin de 100 mg pe doză.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI DOCEFREZ

Medicul dumneavoastră vă va calcula doza în funcție de suprafața dumneavoastră corporală în m^2 (depinde de greutate și înălțime) și de starea dumneavoastră generală.

Docefrez vă va fi administrat de către un cadru medical, în spital. Acesta se administrează prin picurare în venă (perfuzie intravenoasă) timp de aproximativ o oră. De obicei, perfuzia cu Docefrez vi se administrează o dată la fiecare trei săptămâni.

Medicul dumneavoastră poate modifica doza și/sau frecvența de administrare în funcție de rezultatele analizelor dumneavoastră de sânge, de starea dumneavoastră generală și de apariția anumitor reacții adverse. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei dacă aveți febră, diaree, ulcerații la nivelul cavității bucale, senzație de amorțeală sau de furnicături și înțepături.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie alte medicamente înaintea sau în timpul tratamentului cu Docefrez:

- pentru a reduce la minim reacțiile alergice și retenția de lichide (tratament prealabil cu un corticoid oral precum dexametazona),
- pentru a vă stimula măduva osoasă să producă mai multe celule sanguine (de exemplu filgrastim).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Docefrez poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse se pot produce cu anumite frecvențe care sunt definite astfel:

- foarte frecvente: afectează mai mult de 1 utilizator din 10
- frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
- mai puțin frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 1 000
- rare: afectează 1 până la 10 utilizatori din 10 000 utilizatori
- foarte rare: afectează mai puțin de 1 utilizator din 10 000
- cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Cele mai frecvente reacții adverse la Docefrez, când se administrează în monoterapie (singur), sunt reducerea numărului de celule roșii sau celule albe, alopecie, greață, vărsături, ulcerații la nivelul cavității bucale, diaree și oboseală (toate foarte frecvente).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei în timpul sau la scurt timp după perfuzie dacă observați oricare din următoarele simptome ale reacțiilor alergice (foarte frecvente):

- înroșire bruscă a feței, reacții cutanate, mâncărime pe piele
- constricție toracică, dificultăți în respirație
- febră sau frisoane
- dureri de spate
- tensiune arterială scăzută.

Alte reacții adverse foarte frecvente:

- febră*: spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei
- infecții, inclusiv pneumonie și septicemie
- număr scăzut de celule roșii (anemie, cu simptome precum paloare, slăbiciune)
- număr scăzut de celule albe (vă poate predispune mai mult la infecții)
- număr scăzut de trombocite (risc crescut de sângerări neașteptate)
- reacții alergice (a se vedea mai sus)
- dureri de cap*, insomnie*
- senzație de amorțeală sau de furnicături și înțepături, tulburări ale gustului (cauzate de leziuni nervoase)
- dureri la nivelul articulațiilor sau mușchilor
- inflamare la nivelul ochilor sau lăcrimare crescută a ochilor
- umflare cauzată de lichide din ganglionii limfatici care se răspândesc în locuri mai puțin obișnuite

- umflarea mâinilor, picioarelor, gambelor
- dispnee (respirație dificilă), tuse*
- scurgeri nazale sau rinoree; inflamarea gâtului și nasului*
- sângerări nazale
- ulceratii la nivelul cavității bucale
- greață, vărsături, indigestie*, dureri abdominale*
- diaree, constipație*
- căderea părului
- înroșirea și umflarea palmelor sau tălpilor care pot cauza descuamarea pielii (acestea se pot produce și pe brațe, față sau corp)*
- modificarea culorii unghiilor*, care se pot desprinde
- dureri musculare de scurtă și lungă durată; dureri de spate sau dureri ale oaselor*
- modificarea sau absența ciclului menstrual*
- oboseală, durere, simptome asemănătoare gripei*
- pierderea poftei de mâncare (anorexie), creștere sau scădere în greutate*

Reacții adverse frecvente:

- infecție micotică a gurii (candidoză orală)
- deshidratare
- amețelă, tulburări de auz
- scăderea tensiunii arteriale (hipotensiune arterială), insuficiență cardiacă; bătăi neregulate ale inimii (aritmie)
- uscăciune a gurii, înghițire dificilă sau dureroasă, inflamarea esofagului (esofagită)
- sângerări
- valori crescute ale enzimelor hepatice (la analizele de sânge)

Reacții adverse mai puțin frecvente:

- leșin
- reacții cutanate, inflamarea venei sau umflare la locul injectării
- inflamarea colonului, a intestinului subțire; perforație intestinală
- cheaguri de sânge.

Când Docefrez se administrează în asociere cu alte medicamente antineoplazice, frecvența sau severitatea unor reacții adverse poate crește. Reacțiile adverse marcate cu „*” au fost raportate când Docefrez a fost administrat în asociere cu alte medicamente.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ DOCEFREZ

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Docefrez după data de expirare înscrisă pe cutia de carton și flacon după EXP.
Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Păstrați flaconul în ambalajul secundar de carton pentru a fi protejat de lumină.

Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat după preparare.

Stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite a fost demonstrată pentru o perioadă de 8 ore dacă este păstrată la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C sau sub 25°C, iar în cazul soluției perfuzabile finale, pentru o perioadă de 4 ore la temperatura camerei.

Perfuzia trebuie utilizată în decurs de 4 ore la temperaturi sub 25°C.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Docefrez

- Substanța activă este docetaxel.
Docefrez 80 mg/2 ml pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă. Fiecare flacon conține docetaxel (anhidru) 80 mg. După reconstituire, 1 ml de concentrat conține 24 mg docetaxel. Volumul concentratului este de 4 ml.
- solventul conține 35,4% m/m etanol și polisorbit 80.

Cum arată Docefrez și conținutul ambalajului

Docefrez 8 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă:

Flacon cu pulbere: Docefrez este o pulbere liofilizată de culoare albă, disponibilă într-un flacon din sticlă incoloră, prevăzut cu un dop din cauciuc fără latex de culoare gri și un sigiliu din aluminiu de culoare roșie.

Flacon cu solvent: 4 ml de soluție limpede, incoloră, disponibilă într-un flacon din sticlă prevăzut cu un dop din cauciuc fără latex de culoare gri și un sigiliu din aluminiu de culoare maro.

Fiecare ambalaj conține: 1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu solvent.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olanda
tel. +31 (0)23 568 5501

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laftitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății:

GHID DE PREPARARE PENTRU UTILIZAREA DOCEFREZ 80 MG, PULBERE ȘI SOLVENT PENTRU CONCENTRAT PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ

Este important să citiți întregul conținut al acestei proceduri înainte de prepararea fie a soluției reconstituite de Docefrez, fie a soluției perfuzabile de Docefrez.

1. FORMULĂ

Docefrez 80 mg pulbere este o pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă ce conține docetaxel (anhidru) 80 mg (surplus de 18%: 94,4 mg). Solventul pentru Docefrez este o soluție de 35,4% m/m etanol (anhidru) în polisorbat 80. După reconstituire, 1 ml de concentrat conține 24 mg docetaxel

2. PREZENTARE

Docefrez este disponibil sub formă de flacoane unidoză.

Fiecare cutie de Docefrez 80 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține un flacon unidoză de docetaxel (anhidru) (80 mg cu surplusul corespunzător de 94,4 mg) sub formă de pulbere liofilizată și un flacon unidoză corespunzător cu 4,0 ml de solvent constând din 35,4% (m/m) etanol (anhidru) în polisorbat 80.

Surplusul asigură că, în urma diluării cu întregul volum extractibil al flaconului cu solvent însoțitor pentru Docefrez, există o soluție reconstituită minimă extractibilă de 3,36 ml conținând 80 mg docetaxel (anhidru).

Flacoanele de Docefrez trebuie păstrate la frigider. A nu se congela. Docefrez nu trebuie utilizat după data de expirare înscrisă pe cutie și flacoane.

2.1 Flacoane cu pulbere de Docefrez 80 mg

Docefrez 80 mg, pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

- Flaconul de Docefrez 80 mg conține o pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă într-un flacon tubular din sticlă incoloră, cu capacitatea de 15 ml, prevăzut cu un dop din cauciuc de 20 mm de culoare gri și închis ermetic cu un sigiliu din aluminiu flip-off de culoare roșie.
- Fiecare flacon de Docefrez 80 mg conține docetaxel (anhidru) 80 mg de (surplus de 18%: 94,4 mg docetaxel).

2.2 Flacoane cu solvent de Docefrez 80 mg

Solventul pentru Docefrez este 35,4% m/m etanol în polisorbat 80.

Solvent pentru Docefrez 80 mg, pulbere pentru soluție perfuzabilă

- Flaconul cu solvent pentru Docefrez 80 mg este un flacon tubular din sticlă incoloră de tip 1, cu capacitatea de 5 ml, prevăzut cu dop din cauciuc bromobutil de 20 mm de culoare gri, închis ermetic cu un sigiliu din aluminiu flip-off de 20 mm de culoare maro.
- Fiecare flacon cu solvent de Docefrez 80 mg conține 4 ml de 35,4% m/m etanol în polisorbat 80.

Surplusurile sunt incluse pentru a asigura că, în urma diluării cu întregul volum al flaconului cu solvent însoțitor, volumul minim extractibil al concentratului reconstituit conținând 20 mg, respectiv 80 mg docetaxel poate fi extras din flacon.

3. RECOMANDĂRI PENTRU UTILIZAREA ÎN CONDIȚII DE SIGURANȚĂ

Docefrez este un medicament antineoplazic și, ca în cazul altor compuși potențial toxici, trebuie ca manipularea și prepararea soluțiilor de Docefrez să se realizeze cu prudență. Se recomandă folosirea mănușilor.

Dacă Docefrez pulbere, soluție reconstituită sau soluție perfuzabilă intră în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun din abundență. Dacă Docefrez pulbere, soluție reconstituită sau soluție perfuzabilă intră în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu apă din abundență.

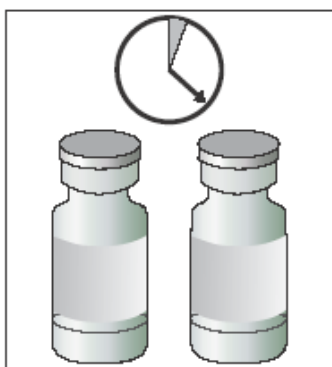
4. PREPARARE PENTRU ADMINISTRAREA INTRAVENOASĂ

A nu se utiliza niciun echipament sau dispozitiv din PVC. Docefrez este incompatibil cu echipamentele sau dispozitivele din PVC.

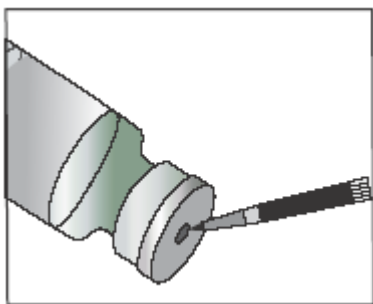
Docefrez pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este exclusiv de unică folosință.

4. Reconstituirea Docefrez pulbere pentru soluție perfuzabilă

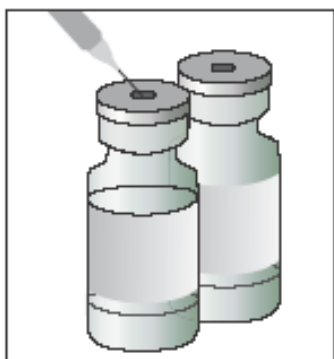
4.1.1 Scoateți din frigider numărul dorit de cutii cu Docefrez și lăsați-le la temperatura camerei (sub 25°C) timp de 5 minute.



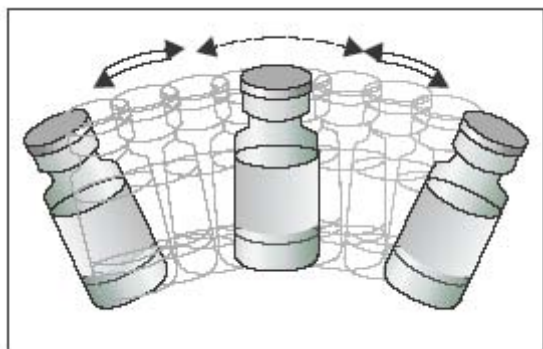
4.1.2 Extrageți printr-o tehnică aseptică, cu ajutorul unei seringi prevăzute cu un ac, întregul conținut al flaconului cu solvent pentru Docefrez, răsturnând parțial flaconul.



4.1.3 Injectați întregul conținut al seringii în flaconul corespunzător de Docefrez.

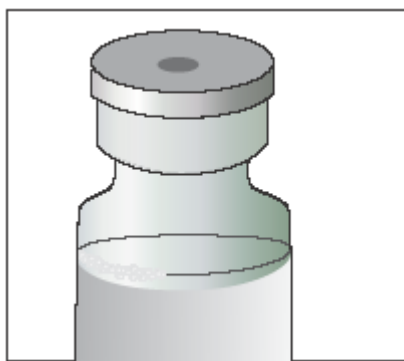


4.1.4 Scoateți seringă și acul și agitați bine pentru stabilizarea completă a pulberii.



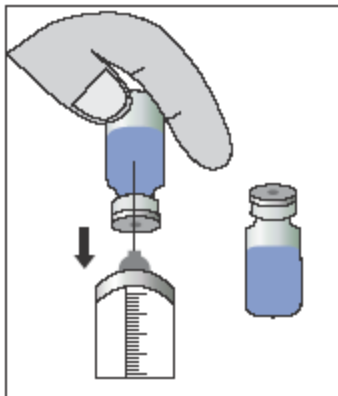
4.1.5 Lăsați flaconul reconstituit în poziție verticală timp de 5 minute la temperatura camerei (sub 25°C) și apoi verificați dacă soluția este omogenă și limpede.

Soluția reconstituită conține aproximativ 24 mg/ml docetaxel și trebuie utilizată imediat după preparare. Totuși, stabilitatea chimică și fizică a soluției „amestec prealabil” a fost demonstrată pentru 8 ore dacă este păstrată la temperaturi între 2°C și 8°C sau la temperatura camerei (sub 25°C).



4.2 Prepararea soluției perfuzabile

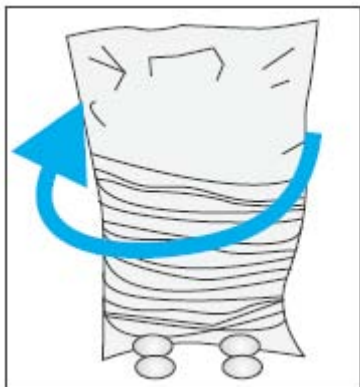
4.2.1 Pot fi necesare mai multe flacoane de soluție reconstituită pentru a obține doza dorită pentru pacient. În funcție de doza dorită pentru pacient exprimată în mg, extrageți printr-o tehnică aseptică, cu ajutorul unor seringi gradate prevăzute cu un ac, volumul corespunzător din numărul adecvat de soluții reconstituite. De exemplu, pentru o doză de 140 mg docetaxel ar fi necesare o cutie de 80 mg și trei cutii de 20 mg. Soluția reconstituită conține ~ 24 mg/ml docetaxel, echivalent cu un volum extractibil de aproximativ 20 mg/0,84 ml și 80 mg/3,36 ml.



4.2.2 Injectați volumul dorit de soluție reconstituită într-o pungă sau un flacon de perfuzie de 250 ml, conținând fie soluție de glucoză 5%, fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%). Dacă este necesară o doză de docetaxel mai mare de 200 mg, utilizați un volum mai mare de vehicul de perfuzie astfel încât să nu se depășească concentrația de docetaxel de 0,74 mg/ml soluție perfuzabilă.



4.2.6 Omogenizați manual conținutul pungii sau flaconului de perfuzie, prin mișcări de rotație.



4.2.7 Soluția perfuzabilă de Docefrez trebuie administrată în decurs de 4 ore de la preparare, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de o oră, printr-o tehnică aseptică la temperatura camerei (sub 25°C) și în condiții de iluminat normal.

4.2.8 Similar tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, soluția reconstituită și soluția perfuzabilă de Docefrez trebuie inspectate vizual înainte de utilizare; soluțiile care conțin precipitat trebuie eliminate.



5. ELIMINARE

Toate materialele care au fost utilizate pentru diluare și administrare și orice produs neutilizat trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.