

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține docetaxel (anhidru) 20 mg.
Un flacon de 1 ml de concentrat conține docetaxel 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține etanol anhidru 395 mg.

Un flacon a 1 ml de concentrat conține etanol anhidru 395 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Concentratul este de culoare galben pal până la galben-maroniu.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer mamar

Docetaxel Mylan 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 precoc (vezi pct. 5.1).

Docetaxel Mylan 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.

Docetaxel Mylan 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 antraciclina sau un agent alchilant.

Docetaxel Mylan 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.

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

Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

Docetaxel Mylan este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei sau înainte de aceasta.

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

Cancer de prostată

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

Adenocarcinom gastric

Docetaxel Mylan 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 Mylan în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil este indicat pentru tratament de inducție la pacienți cu carcinom cu celule scuamoase, al capului și gâtului, avansat local.

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).

Doze recomandate

Pentru cancerul mamar, cancerul bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, cancerul gastric și cancerul capului și gâtului, începând cu o zi înainte de administrarea docetaxelului, dacă nu există contraindicații (vezi pct. 4.4), se poate utiliza o premedicație cu un glucocorticoid pe cale orală, cum este dexametazona 16 mg pe zi (de exemplu 8 mg de 2 ori pe zi), timp de 3 zile. 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 dexametazonă pe cale orală, 8 mg, la 12 ore, 3 ore și 1 oră înainte de perfuzia intravenoasă cu docetaxel (vezi pct. 4.4).

Docetaxelul se administrează în perfuzie intravenoasă 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) (vezi, de asemenea, Ajustarea dozelor în timpul tratamentului).

Pentru tratamentul pacienților 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 intravenoasă inițială cu docetaxel a început în ziua imediat următoare primei doze de trastuzumab. Dozele următoare de docetaxel au fost

administrare imediat după terminarea perfuziei intravenoase cu trastuzumab, dacă doza precedentă de trastuzumab a fost bine tolerată. Pentru doze și mod de administrare ale trastuzumab, vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab.

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

Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

La pacienții cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, netratați anterior cu chimioterapie, regimul de doze recomandat este docetaxel 75 mg/m², urmat imediat de cisplatină 75 mg/m² timp de 30-60 minute. Pentru tratamentul după eșec al 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 în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 până la 3 ore (ambele numai în prima zi), urmate de 5-fluorouracil 750 mg/m² pe zi, administrat în perfuzie intravenoasă continuă cu durată de 24 ore, timp de 5 zile, începând de la sfârșitul perfuziei intravenoase 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 (vezi, de asemenea, Ajustarea dozelor în timpul tratamentului).

Cancer al capului și gâtului

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

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)
Pentru tratamentul de inducție al carcinomului cu celule scuamoase, avansat local, inoperabil, al capului și gâtului (CCSCG), doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m² timp de 1 oră, în prima zi, urmate de 5-fluorouracil în perfuzie intravenoasă continuă cu 750 mg/m² și 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 (TAX 324)
Pentru tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase, avansat local (tehnic nerezecabil, tratament chirurgical puțin probabil și ținând păstrarea organului), al capului și gâtului (CCSCG), doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră în ziua 1, urmată de cisplatină 100 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil 1000 mg/m² și zi, în perfuzie intravenoasă continuă din ziua 1 până în ziua 4. Această schemă terapeutică 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, vezi rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

Aspecte generale

Docetaxelul trebuie administrat când numărul neutrofilelor este $\geq 1500/\text{mm}^3$.

La pacienții care în timpul tratamentului cu docetaxel au avut neutropenie febrilă, număr de neutrofile $< 500/\text{mm}^3$ 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/m^2 la 75 mg/m^2 și/sau de la 75 la 60 mg/m^2 . Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacții la doza de 60 mg/m^2 , tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

Tratament adjuvant pentru cancerul mamar

Trebuie luată în considerare profilaxia primară cu G-CSF în cazul pacienților 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/m^2 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/m^2 .

În asociere cu cisplatină

La pacienții cărora li se stabilește doza inițială de docetaxel de 75 mg/m^2 în asociere cu cisplatină și a căror valoare minimă a numărului de trombocite în timpul ciclului anterior de tratament este de $< 25000/\text{mm}^3$, la pacienții care au avut neutropenie febrilă sau la pacienții cu fenomene toxice non-hematologice grave, doza de docetaxel în ciclurile următoare trebuie redusă la 65 mg/m^2 . Pentru ajustarea dozelor de cisplatină, vezi rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

În asociere cu capecitabină

- Pentru ajustarea dozelor de capecitabină, vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.
- La pacienții care dezvoltă pentru prima dată toxicitate de grad 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 grad 2 sau pentru prima oară toxicitate de grad 3, în orice moment al ciclului terapeutic, tratamentul se amână până la reducerea toxicității la gradul 0-1 și apoi se reia cu docetaxel 55 mg/m^2 .
- Pentru orice altă toxicitate dezvoltată ulterior sau pentru orice toxicitate de grad 4, tratamentul cu docetaxel se întrerupe definitiv.

Pentru ajustarea dozelor de trastuzumab, vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab.

În 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/m^2 . Dacă survin episoade ulterioare de neutropenie complicată, doza de docetaxel trebuie redusă de la 60 la 45 mg/m^2 . În caz de trombocitopenie de grad 4, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m^2 . Pacienții nu trebuie rețrați cu cicluri ulterioare de docetaxel până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare $> 1500/\text{mm}^3$, iar plachetele la o valoare $> 100000/\text{mm}^3$. Dacă aceste fenomene toxice persistă, tratamentul se întrerupe definitiv (vezi pct. 4.4).

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

Toxicitate	Ajustarea dozei
Diaree de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: se reduce apoi doza de docetaxel cu 20%.
Diaree de grad 4	Primul episod: se reduc dozele de docetaxel și 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă a tratamentului.
Stomatită/mucozită de grad 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 grad 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, vezi rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

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

Grupe speciale de pacienți

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 (ALAT și/sau ASAT) 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 ALAT și ASAT > 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 ALAT și/sau ASAT > 1,5 × LSVN asociat cu fosfatază alcalină > 2,5 × LSVN și bilirubină > 1 × 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.

Persoane vârstnice

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

În cazul asocierii cu capecitabină, la pacienții cu vârsta de 60 ani și peste, se recomandă o reducere a dozei inițiale de capecitabină de 75% (vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mm³.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul cancerului mamar și cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, o premedicație cu un glucocorticoid 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, oral, cu 12 ore, 3 ore și 1 oră înainte de administrarea perfuziei intravenoase cu 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 $\geq 1500/\text{mm}^3$ (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 ulterioare sau utilizarea măsurilor simptomatice adecvate (vezi pct. 4.2).

La pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (TCF), la cei 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 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 intravenoase. Reacțiile de hipersensibilitate pot să apară în decurs de câteva minute după începerea perfuziei intravenoase 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 cum sunt 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 efuziune pleurală, efuziune pericardică și ascită trebuie supravegheați cu atenție.

Tulburări respiratorii

Au fost raportate sindrom de detresă respiratorie acută, pneumonie/pneumonită interstițială, boală pulmonară interstițială, fibroză pulmonară și insuficiență respiratorie, care se pot asocia cu evoluție letală. La pacienții care au efectuat concomitent radioterapie, au fost raportate cazuri de pneumonită de iradiere.

Dacă se instalează simptome pulmonare noi sau cele existente se agravează, pacienții trebuie monitorizați cu atenție, evaluați prompt și tratați în mod adecvat. Se recomandă întreruperea terapiei cu docetaxel până când este stabilit diagnosticul. Aplicarea precoce a tratamentului de susținere poate ajuta la ameliorarea afecțiunii. Beneficiul reluării tratamentului cu docetaxel trebuie evaluat cu atenție.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții tratați cu docetaxel 100 mg/m² în monoterapie, cu creșteri atât ale transaminazelor (ALAT și/sau ASAT) de peste 1,5 ori mai mari decât LSVN, cât și creșteri ale fosfatazei alcaline de peste 2,5 ori mai mari decât LSVN, există un risc mai mare 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 mg/m², iar TFH trebuie efectuate la începutul și înainte de fiecare ciclu de tratament (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu bilirubinemie > LSVN și/sau ALAT și ASAT > 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 ALAT și/sau ASAT > 1,5 × LSVN, asociat cu fosfatază alcalină > 2,5 × LSVN și bilirubină > 1 × 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 funcție renală sever afectată, tratați cu docetaxel.

Sistem 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, ei trebuie să fie 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, vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab.

Tulburări oculare

La pacienții tratați cu docetaxel, s-a raportat edem macular cistoid (EM cistoid). Pacienții cu afectarea acuității vizuale trebuie să efectueze prompt un examen oftalmologic complet. În cazul în care se diagnostichează EM cistoid, trebuie oprit tratamentul cu docetaxel și trebuie inițiat tratamentul adecvat (vezi pct. 4.8).

Altele

În timpul tratamentului, trebuie luate măsuri contraceptive atât de către bărbați, cât și de către femei; pentru bărbați, măsurile contraceptive trebuie menținute timp de cel puțin 6 luni după terminarea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a docetaxelului cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, itraconazol, claritromicină, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină și voriconazol) (vezi pct. 4.5).

Precauții suplimentare pentru utilizare în tratamentul adjuvant al cancerului mamar

Neutropenia 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 gastro-intestinale

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

Insuficiența cardiacă congestivă (ICC)

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă în timpul tratamentului și în perioada de urmărire. La pacienții tratați cu regimul TAC pentru cancer mamar cu ganglioni pozitivi, s-a demonstrat că riscul de apariție a ICC este mai mare în timpul primului an după tratament (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Leucemia

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

Pacienți cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi

Deoarece beneficiul observat la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost semnificativ statistic privind supraviețuirea fără semne de boală (SFB) și supraviețuirea globală, raportul pozitiv beneficiu/risc al TAC la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost demonstrat în întregime în cadrul analizei finale. (vezi pct. 5.1).

Persoane vârstnice

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 333 pacienți tratați cu docetaxel, o dată la trei săptămâni, 209 pacienți aveau 65 ani sau peste și 68 pacienți aveau 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 65 ani sau peste, 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 75 ani sau peste, față de cei sub 65 ani.

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

Incidența evenimentelor adverse grave a fost mai mare la persoanele vârstnice 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 65 ani sau peste comparativ cu pacienții mai tineri.

Persoanele vârstnice tratate cu TCF trebuie supravegheate cu atenție.

Excipienți

Acest medicament conține etanol (alcool) 50% din volum, adică până la 0,395 g pe flacon, echivalent cu 10 ml bere sau 4 ml vin pe flacon.

Poate avea efecte nedorite la pacienții cu alcoolism.

Trebuie să fie luat în considerare la femeile gravide sau care alăptează, copii și grupurile populaționale cu risc înalt, așa cum sunt pacienții cu boală hepatică sau epilepsie.

Cantitatea de alcool conținută în acest medicament poate influența efectele altor medicamente.

Cantitatea de alcool conținută în acest medicament poate afecta capacitatea pacienților de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

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 citocromul P 450-3A (și astfel inhibă competitiv enzima), cum sunt ciclosporina, ketoconazolul și eritromicina. Ca rezultat, în cazul tratării concomitente a pacienților cu aceste medicamente, este necesară prudență, datorită riscului potențial de interacțiuni semnificative.

În cazul administrării concomitente cu inhibitori ai CYP3A4, poate crește apariția reacțiilor adverse la docetaxel, ca urmare a scăderii metabolizării. Dacă utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, itraconazol, claritromicină, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină și voriconazol) nu poate fi evitată, în timpul tratamentului cu un inhibitor puternic al CYP3A4 este necesară supravegherea clinică atentă și poate fi adecvată ajustarea dozei de docetaxel (vezi pct. 4.4). Într-un studiu de farmacocinetică, efectuat la 7 pacienți, administrarea concomitentă a docetaxelului cu inhibitorul puternic al CYP3A4, ketoconazolul a determinat scăderea semnificativă a clearance-ului docetaxelului, cu 49%.

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

Docetaxelul se leagă de proteinele plasmatice în proporție mare ($> 95\%$). Cu toate că posibilele interacțiuni *in vivo* ale docetaxelului cu alte medicamente administrate concomitent nu au fost studiate specific, interacțiunile *in vitro* cu medicamente care se leagă în proporție mare de proteine, cum sunt 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 influențează legarea de proteine a digitoxinei.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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 prezintă indicație fermă.

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

Alăptarea

Docetaxelul este o substanță lipofilă, dar nu se cunoaște dacă aceasta se excretă în laptele uman. În consecință, din cauza posibilelor reacții adverse la sugari, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu docetaxel.

Contracepția la bărbați și femei

În timpul tratamentului, trebuie utilizată o metodă contraceptivă eficientă.

Fertilitatea

În studiile non-clinice, s-a observat că docetaxelul are 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 până la 6 luni după tratament și să ceară sfatul privind oportunitatea conservării spermei înainte de tratament.

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

Rezumatul profilului de siguranță pentru toate indicațiile

Reacțiile adverse posibil sau probabil legate de administrarea de docetaxel au fost obținute de la:

- 1312 și 121 pacienți care au primit docetaxel în monoterapie 100 mg/m², 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 care au primit 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 semnificative clinic, 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 semnificative clinic, 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 semnificative clinic, 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 semnificative clinic, 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 ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ 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 frecvent raportate reacții adverse ale docetaxel în monoterapie sunt: neutropenie (care a fost reversibilă și nu a fost cumulativă; durata mediană de atingere a valorii minime a fost de 7 zile, iar durata mediană a neutropeniei severe ($< 500/\text{mm}^3$) a fost de 7 zile), anemie, alopecie, greață, vărsături, stomatită, diaree și astenie. Severitatea reacțiilor adverse la 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 $\geq 10\%$. Față de docetaxel în monoterapie, în brațul cu trastuzumab în asociere s-a observat o creștere a incidenței EAG (40% față de 31%) și a EA de grad 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 (vezi 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 intravenoase cu docetaxel și au fost, de obicei, ușoare până la moderate. Cele mai frecvent raportate simptome au fost eritem facial tranzitoriu, erupții cutanate cu sau fără prurit, senzație de constricție toracică, durere lombară, dispnee și febră sau frisoane. Reacțiile severe au fost caracterizate 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 durere 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 la o săptămână după perfuzia intravenoasă cu docetaxel. Au fost raportate mai puțin frecvent simptome severe cum sunt erupțiile urmate de descuamare, 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, 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, efuziunea pleurală, efuziunea pericardică, ascita și creșterea în greutate. Edemul periferic debutează de obicei la extremitățile declive și poate deveni generalizat cu o creștere în greutate de 3 kg sau peste. Retenția de lichide este cumulativă ca incidență și severitate (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul mamar la administrarea Docetaxel 100 mg/m² în monoterapie

Baza de date 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, letale în 1,7%)	Infecții asociate cu neutropenie 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	Hipersensibilizare (G3/4: 5,3%)		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă 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; Hemoragii	
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 intravenoase; Durere toracică de etiologie non-cardiacă (severă: 0,4%)	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (< 5%); Creșterea fosfatazei alcaline serice de G3/4 (< 4%); Creșterea ASAT de G3/4 (< 3%); Creșterea ALAT de G3/4 (< 2%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în cancerul mamar la administrarea Docetaxel 100 mg/m² în monoterapie

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: episoade de sângerare asociate cu trombocitopenie de grad 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 administrat în doză de 100 mg/m² în monoterapie. Aceste evenimente au fost reversibile 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 mediană cumulativă la întreruperea definitivă a tratamentului a fost peste 1000 mg/m², iar perioada mediană de reversibilitate a retenției de lichide a fost de 16,4 săptămâni (interval de 0 până la 42 săptămâni). Debutul retenției moderate și severe este întârziat (doza mediană cumulativă: 818,9 mg/m²) la pacienții cu premedicație comparativ cu pacienții fără premedicație (doza mediană cumulativă: 489,7 mg/m²); cu toate acestea, a fost raportată la câțiva pacienți în timpul primelor cicluri de tratament.

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în monoterapie

Baza de date 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		Hipersensibilizare (fără a fi severă)
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă periferică (G3/4: 0,8%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 2,5%)
Tulburări cardiace		Aritmie (fără a fi severă)
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
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		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (< 2%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul mamar la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu doxorubicină

Baza de date 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: 1,7%); Anemie (G3/4: 9,4%); Neutropenie febrilă; Trombocitopenie (G4: 0,8%)		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilizare (G3/4: 1,2%)	
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă 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)		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
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 intravenoase	
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (< 2,5%); Creșterea fosfatazei alcaline serice de G3/4 (< 2,5%)	Creșterea ASAT de G3/4 (< 1%); Creșterea ALAT de G3/4 (< 1%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatină

Baza de date 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	Hipersensibilizare (G3/4: 2,5%)		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă 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%)		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
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 intravenoase; Durere	
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (2,1%); Creșterea ALAT de G3/4 (1,3%)	Creșterea ASAT de G3/4 (0,5%); Creșterea fosfatazei alcaline serice de G3/4 (0,3%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul mamar la administrarea Docetaxel 100 mg/m² în asociere cu trastuzumab

Baza de date 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; Nazofaringită; 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 la nivelul extremităților; Durere osoasă; Durere lombară	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie; Edem periferic; Febră; Oboseală; Inflamație a mucoaselor; Durere; Afecțiune asemănătoare gripei; Durere toracică; Frisoane	Letargie

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Investigații diagnostice	Creștere în greutate	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în cancerul mamar la administrarea Docetaxel 100 mg/m² în asociere cu trastuzumab

Tulburări cardiace

Insuficiența cardiacă simptomatică a fost raportată la 2,2% dintre pacienții care au primit docetaxel plus trastuzumab comparativ cu 0% pacienți care au primit docetaxel în monoterapie. În brațul cu docetaxel plus trastuzumab, 64% dintre pacienți primiseră anterior o antraciclină ca tratament adjuvant, comparativ cu 55% în brațul 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 grad 3/4 față de 22%, conform criteriilor NCI-CUT). Trebuie să se țină cont că aceasta este probabil o subestimare atâta timp cât docetaxelul în monoterapie în doză de 100 mg/m² este cunoscut că determină neutropenie la 97% dintre pacienți, dintre care, 76% de grad 4, pe baza valorilor minime ale numărului de celule. 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).

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul mamar la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu capecitabină

Baza de date 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%); Parestezii (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%)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 2%); Artralgie (G3/4: 1%)	Durere la nivelul extremităților (G3/4: < 1%); Durere lombară (G3/4: 1%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (G3/4: 3%); Febră (G3/4: 1%); Oboseală/slăbiciune (G3/4: 5%); Edem periferic (G3/4: 1%)	Letargie; Durere
Investigații diagnostice		Scădere în greutate; Creșterea bilirubinemiei G3/4 (9%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul de prostată la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu prednison sau prednisolon

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecție (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		Hipersensibilizare (G3/4: 0,6%)
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 0,6%)	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă 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		Disfuncție ventriculară stângă (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%)	

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute la administrarea tratamentului 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

Baza de date MedDRA pe 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 lacrimație (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(persistentă: <3%); 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%)		
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Amenoree (G3/4: NA)		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	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%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute la administrarea tratamentului 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)

Tulburări ale sistemului nervos

S-a observat că neuropatia senzitivă periferică este în evoluție pe parcursul perioadei de urmărire la 10 pacienți din 84 pacienți cu neuropatie senzitivă periferică la sfârșitul chimioterapiei în studiul care a inclus pacienți cu cancer mamar cu ganglioni pozitivi (TAX 316).

Tulburări cardiace

În studiul TAX 316, 26 de pacienți (3,5%) din brațul TAC și 17 pacienți (2,3%) din brațul cu FAC au prezentat insuficiență cardiacă congestivă. Toți, cu excepția a câte un pacient din fiecare braț au fost diagnosticați cu ICC la mai mult de 30 de zile după perioada de tratament. Doi pacienți din brațul TAC și 4 pacienți din brațul FAC au decedat din cauza insuficienței cardiace.

În studiul GEICAM 9805, 3 pacienți (0,6%) din brațul TAC și 3 pacienți (0,6%) din brațul FAC au dezvoltat insuficiență cardiacă congestivă în timpul perioadei de urmărire. Un pacient din brațul TAC a decedat din cauza cardiomiopatiei dilatative.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

În studiul TAX 316, persistența alopeciei pe parcursul perioadei de urmărire, după sfârșitul chimioterapiei, a fost raportată la 687 din 744 de pacienți tratați cu TAC și la 645 din 736 de pacienți tratați cu FAC.

La sfârșitul perioadei de urmărire (mediana perioadei efective de urmărire de 96 luni), s-a observat că alopecia este în evoluție la 29 de pacienți (3,9%) tratați cu TAC și 16 pacienți (2,2%) tratați cu FAC. În studiul GEICAM 9805, alopecia a persistat pe parcursul perioadei de urmărire (durata mediană a perioadei de urmărire de 10 ani și 5 luni) și a fost observată ca fiind în evoluție la 49 de pacienți (9,2%) din brațul TAC și la 35 de pacienți (6,7%) din brațul FAC. Alopecia legată de medicamentul de investigat a apărut sau s-a agravat în timpul perioadei de urmărire la 42 de pacienți (7,9%) din brațul TAC și la 30 de pacienți (5,8%) din brațul FAC.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

În studiul TAX 316 s-a observat că amenoreea este în evoluție pe parcursul perioadei de urmărire la 121 pacienți din 202 pacienți cu amenoree la sfârșitul chimioterapiei.

În studiul GEICAM 9805, amenoreea a persistat pe parcursul perioadei de urmărire (durata mediană a perioadei de urmărire de 10 ani și 5 luni) și a fost observată ca fiind în evoluție la 18 pacienți (3,4%) din brațul TAC și la 5 pacienți (1,0%) din brațul FAC.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

În studiul TAX 316, s-a observat că edemul periferic este în evoluție la 19 pacienți din 119 pacienți cu edem periferic în brațul TAC și la 4 pacienți din 23 de pacienți cu edem periferic în brațul FAC.

În studiul GEICAM 9805, limfedemul a fost observat ca fiind în evoluție la 4 din 5 pacienți din brațul TAC și la 1 din 2 pacienți din brațul FAC la sfârșitul chimioterapiei și nu s-a remis pe parcursul perioadei de urmărire (durata mediană a perioadei de urmărire de 10 ani și 5 luni). Astenia a persistat

pe parcursul perioadei de urmărire (durata mediană a perioadei de urmărire de 10 ani și 5 luni) și a fost observată ca fiind în evoluție la 12 pacienți (2,3%) din brațul TAC și la 4 pacienți (0,8%) din brațul FAC.

Leucemie acută / sindrom mielodisplazic

După o perioadă de urmărire de 10 ani în studiul TAX 316, leucemia acută a fost raportată la 4 din 744 de pacienți tratați cu TAC și la 1 din 736 de pacienți tratați cu FAC. Sindromul mielodisplazic a fost raportat la 2 din 744 de pacienți tratați cu TAC și la 1 din 736 de pacienți tratați cu FAC.

După 10 ani de urmărire în cadrul studiului GEICAM 9805, leucemia acută a apărut la 1 din 532 (0,2%) pacienți din brațul TAC. Nu au fost raportate cazuri la pacienți din brațul FAC. Niciun pacient nu a fost diagnosticat cu sindrom mielodisplazic în oricare dintre grupurile de tratament.

Complicații neutropenice

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)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul gastric de tip adenocarcinom la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatina și 5-fluorouracil

Baza de date 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	Hipersensibilizare (G3/4: 1,7)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 11,7%)	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă 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		Tulburări ale auzului (G3/4: 0%)
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 1,0%)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
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 gastro-intestinală (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/care amenință viața: 1%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în cancerul gastric de tip adenocarcinom la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

Tulburări hematologice și limfatice

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

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul capului și gâtului la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 6,3%); Infecție neutropenică		
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)		Dureri de tip neoplazic (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		Hipersensibilizare (care nu este severă)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 0,6%)		
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie/Parosmie; Neuropatie periferică senzitivă (G3/4: 0,6%)	Amețeli	
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală; Conjunctivită	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Tulburări acustice și vestibulare		Tulburări ale 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 fluide; Edeme		
Investigații diagnostice		Creștere în greutate	

- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 3,6%)	Infecție neutropenică	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)		Dureri de tip neoplazic (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			Hipersensibilizare
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 12,0%)		
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie/Parosmie (G3/4: 0,4%); Neuropatie periferică senzitivă (G3/4: 1,2%)	Amețeli (G3/4: 2,0%); Neuropatie periferică motorie (G3/4: 0,4%)	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală	Conjunctivită
Tulburări acustice și vestibulare	Tulburări ale 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; Exfoliere cutanată	
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 fluide (G3/4: 1,2%); Edeme (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 de leucemie mieloidă acută și sindrom mielodisplazic atribuite docetaxelului, atunci 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. A fost raportată coagulare intravasculară diseminată (CID), deseori asociată cu sepsis sau insuficiență multiplă de organ.

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 tranzitorie a conștienței. Aceste reacții apar uneori în timpul perfuzării medicamentului.

Tulburări oculare

Au fost raportate cazuri foarte rare de tulburări de vedere tranzitorii (flash-uri, fosfene, scotoame) care apar tipic în timpul perfuziei intravenoase a medicamentului și în asociere cu reacțiile de hipersensibilitate. Acestea au fost reversibile la întreruperea definitivă a perfuziei intravenoase. Au fost raportate cazuri rare de lăcrimare cu sau fără conjunctivită, în urma obstrucției canalului nazo-lacrimonar, care determină secreție lacrimală excesivă. La pacienții tratați cu docetaxel, s-a raportat edem macular cistoid (EM cistoid).

Tulburări acustice și vestibulare

Au fost raportate cazuri rare de ototoxicitate, tulburări ale auzului 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 și cazuri de pneumonie/pneumonită interstițială, boală pulmonară interstițială, fibroză pulmonară și insuficiență respiratorie, uneori letale. 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 gastro-intestinale, perforație gastro-intestinală, 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

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

Tulburări renale și ale căilor urinare

Au fost raportate afectarea funcției renale și insuficiență renală. La aproximativ 20% din aceste cazuri nu au existat factori de risc pentru insuficiență renală acută, precum asocierea cu medicamente nefrotoxice și tulburări gastro-intestinale.

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.

Tulburări metabolice și de nutriție

Au fost raportate cazuri de hiponatremie, asociate mai ales cu deshidratarea, vărsăturile și pneumonia.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

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 posibile ale supradozajului sunt supresia măduvei osoase, neurotoxicitate periferică și inflamații ale mucoaselor. 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: agenți antineoplazici, taxani, codul ATC: L01CD 02

Mecanism de acțiune

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.

Efecte farmacodinamice

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

Eficacitate și siguranță clinică

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 deschis, randomizat, susțin utilizarea docetaxel pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer mamar operabil cu ganglioni pozitivi și SPK $\geq 80\%$, cu vârste între 18 și 70 ani. După stratificarea în funcție de numărul de ganglioni limfatici pozitivi (1-3, 4+), 1491 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie docetaxel 75 mg/m² la 1 oră după doxorubicină 50 mg/m² și ciclofosamidă 500 mg/m² (brațul TAC), fie doxorubicină 50 mg/m², urmată de fluorouracil 500 mg/m² și ciclofosamidă 500 mg/m² (brațul FAC). Ambele regimuri s-au administrat o dată la 3 săptămâni, 6 cicluri. Docetaxel a fost administrat în perfuzie intravenoasă cu durată 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 pacienții care au avut neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție). Pacienții din brațul TAC au primit profilaxie antibiotică cu ciprofloxacină 500 mg oral, de două ori pe zi, timp de 10 zile, începând cu ziua 5 a fiecărui ciclu sau echivalent. În ambele brațe, după ultimul ciclu de chimioterapie, pacienții cu receptori estrogenici și/sau progesteronici pozitivi au primit tamoxifen 20 mg/zi, timp de 5 ani. Radioterapia adjuvantă a fost prescrisă în funcție de ghidurile în vigoare în instituțiile respective, la 69% din pacienții care au primit TAC și la 72% din pacienții care au primit FAC. Au fost realizate două analize interimare și o analiză finală. Prima analiză interimară a fost planificată la 3 ani după data la care s-a realizat jumătate din înrolarea în studiu. A doua analiză interimară a fost făcută după ce au fost înregistrate global 400 de evenimente SFB, ceea ce a condus la o perioadă de urmărire cu mediana de 55 de luni. Analiza finală a fost realizată atunci când toți pacienții au atins vizita din al 10-lea an de urmărire (cu excepția cazului în care au avut un eveniment SFB sau au fost pierduți din urmărire înainte de această vizită). Supraviețuirea fără semne de boală (SFB) a fost

obiectivul principal de evaluare a eficacității, iar supraviețuirea globală (SG) a fost obiectivul secundar de evaluare a eficacității.

S-a realizat o analiză finală cu o perioadă de urmărire cu mediana efectivă de 96 de luni. S-a demonstrat o supraviețuire fără semne de boală semnificativ mai mare la paciențele care au primit TAC, față de cele care au primit FAC. Incidența recăderilor după 10 ani a fost redusă la paciențele care au primit TAC, față de cele care au primit FAC (39% față de 45%), adică o reducere a riscului absolut cu 6% ($p = 0,0043$). De asemenea, supraviețuirea globală după 10 ani a fost crescută semnificativ în cazul TAC, față de FAC (76% față de 69%), adică o reducere absolută a riscului de deces cu 7% ($p = 0,002$). Doarece beneficiul observat la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost semnificativ statistic privind SFB și SG, raportul pozitiv beneficiu/risc al TAC la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost demonstrat în întregime în cadrul analizei finale.

În general, rezultatele studiului demonstrează un raport pozitiv beneficiu/risc al TAC comparativ cu FAC.

Subseturile de paciente tratate cu TAC au fost analizate din punct de vedere al factorilor majori de prognostic, definiți prospectiv:

		Supraviețuire fără semne de boală			Supraviețuire totală		
Subset de paciente	Număr de paciente	Risc relativ*	ÎI 95%	p =	Risc relativ*	ÎI 95%	p =
Nr. de ganglioni pozitivi							
Total	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,586-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*un risc relativ sub 1 indică faptul că TAC se asociază cu o mai mare supraviețuire fără semne de boală și supraviețuire totală comparativ cu FAC.

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 ciclofosamidă 500 mg/m² (539 paciente în brațul TAC), sau doxorubicină 50 mg/m² urmată de fluorouracil 500 mg/m² și ciclofosamidă 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 durata 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 paciențele care au primit profilaxie primară cu G-CSF (vezi pct. 4.8). În ambele brațe de tratament, după ultimul ciclu de chimioterapie, paciențele 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 paciențele care au primit tratament cu TAC și 51,2% dintre paciențele care au primit tratament cu FAC.

Au fost efectuate o analiză primară și o analiză actualizată. Analiza primară a fost efectuată atunci când toți pacienții aveau o durată a perioadei de urmărire mai mare de 5 ani (durata mediană a perioadei de urmărire de 77 luni). Analiza actualizată a fost efectuată atunci când toți pacienții au ajuns la vizita din al 10-lea an al perioadei de urmărire (durata mediană a perioadei de urmărire de 10 ani și 5 luni) (cu excepția cazului în care au prezentat supraviețuire fără semne de boală sau au fost pierduți anterior din urmărire). Supraviețuirea fără semne de boală (SFB) a fost criteriul principal de evaluare a eficacității, iar supraviețuirea globală (SG) a fost criteriul secundar de evaluare a eficacității.

După perioada de urmărire cu durata mediană de 77 luni, s-a demonstrat supraviețuirea fără semne 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), $p = 0,01$). După perioada de urmărire cu durata mediană de 10 ani și 5 luni, pacienții tratați cu TAC au prezentat o scădere cu 16,5% a riscului de recidivă, comparativ cu pacienții tratați cu FAC (risc relativ = 0,84, ÎI 95% (0,65-1,08), $p=0,1646$). Datele privind SFB nu au fost semnificative statistic, dar s-au asociat totuși cu o tendință pozitivă în favoarea TAC.

După perioada de urmărire cu durata mediană de 77 luni, supraviețuirea globală (SG) a fost mai mare în brațul TAC, pacientele tratate cu TAC având o scădere 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 SG nu a fost semnificativ diferită între cele 2 grupuri.

După perioada de urmărire cu durata mediană de 10 ani și 5 luni, pacienții tratați cu TAC au prezentat o scădere cu 9% a riscului de deces, comparativ cu pacienții tratați cu FAC (risc relativ = 0,91, ÎI 95% (0,63-1,32).

Rata de supraviețuire după o perioadă de urmărire de 8 ani a fost de 93,7% în brațul TAC și de 91,4% în brațul FAC, iar după o perioadă de urmărire de 10 ani a fost de 91,3% în brațul TAC și de 89% în brațul FAC.

Raportul beneficiu/risc pozitiv pentru TAC, comparativ cu FAC a rămas nemodificat.

Subseturile de pacienți tratați cu TAC au fost analizate în analiza primară (după o perioadă mediană de urmărire de 77 luni) 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 fără semne 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

Subset pacientă	Număr de pacienți în grupul TAC	Supraviețuire fără semne de boală	
		Risc relativ*	ÎI 95%
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-menopauză	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 fără semne de boală mai mare comparativ cu FAC.

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

	TAC	FAC	Risc relativ (TAC/FAC)	
Subgrupuri	(n=539)	(n=521)	(ÎI 95%)	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 ciclofosfamidă

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicină și ciclofosfamidă

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 doză și regimul recomandat, de 100 mg/m² administrate o dată la 3 săptămâni, au inclus un total de 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 (75 mg/m² o dată la 3 săptămâni) a fost comparat cu doxorubicina. Docetaxelul a crescut rata de răspuns (52% față de 37%, p = 0,01) și a scăzut timpul de răspuns (12 săptămâni față de 23 săptămâni, p = 0,007), fără a modifica 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). Trei dintre pacienții tratați cu docetaxel (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 asocierea mitomicină C și vinblastină (12 mg/m² o dată la 6 săptămâni și 6 mg/m² o dată la 3 săptămâni). Docetaxelul crește

rata de răspuns (33% față de 12%, $p < 0,0001$), prelungește 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 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).

S-a efectuat un studiu deschis, multicentric, randomizat, de fază III, pentru a compara docetaxel în monoterapie cu paclitaxel, în tratamentul cancerului mamar avansat, la pacienți a căror terapie anterioară a inclus o antraciclină. Un total de 449 pacienți au fost randomizate pentru a primi fie docetaxel în monoterapie 100 mg/m², în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, fie paclitaxel 175 mg/m², în perfuzie intravenoasă 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 median până la progresie (24,6 săptămâni față de 15,6 săptămâni; $p < 0,01$) și supraviețuirea mediană (15,3 luni față de 12,7 luni; $p = 0,03$).

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

Docetaxel în asociere cu doxorubicină

Un studiu amplu, randomizat, comparativ de fază III, care a cuprins 429 pacienți cu cancer mamar metastazat netratat anterior, a fost realizat cu doxorubicină (50 mg/m²) în asociere cu docetaxel (75 mg/m²) (brațul AT) comparativ cu doxorubicină (60 mg/m²) în asociere cu ciclofosamidă (600 mg/m²) (brațul 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 brațul AT comparativ cu brațul AC ($p = 0,0138$). TPP median a fost 37,3 săptămâni (Î 95%: 33,4-42,1) în brațul AT și 31,9 săptămâni (Î 95%: 27,4-36,0) în brațul AC.
- Rata de răspuns global (RRG) a fost semnificativ mai mare în brațul AT comparativ cu brațul AC ($p = 0,009$). RRG a fost de 59,3% (Î 95%: 52,8-65,9) în brațul AT comparativ cu 46,5% (Î 95%: 39,8-53,2) în brațul AC.

În acest studiu, în brațul 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 a durerii (2,8% față de 0%), comparativ cu brațul AC. Pe de altă parte, în brațul AC a existat o incidență crescută a anemiei severe (15,8% față de 8,5%) comparativ cu brațul AT și, în plus, o incidență crescută a toxicității cardiace severe: insuficiență cardiacă congestivă (3,8% față de 2,8%), scădere absolută a FEVS $\geq 20\%$ (13,1% față de 6,1%), scădere absolută a FEVS $\geq 30\%$ (6,2% față de 1,1%). Decesul datorită reacțiilor adverse a survenit la 1 pacient din brațul AT (insuficiență cardiacă congestivă) și la 4 pacienți din brațul AC (1 prin șoc septic și 3 prin insuficiență cardiacă congestivă).

În ambele brațe, calitatea vieții, măsurată prin chestionarul EORTC, a fost comparabilă și stabilă în timpul tratamentului și ulterior.

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 pacienți au fost randomizate pentru a primi docetaxel (100 mg/m²), cu sau fără trastuzumab, dintre care 60% pacienți au primit anterior chimioterapie adjuvantă pe bază de antracicline. Docetaxel plus trastuzumab a fost eficient la pacienți, indiferent dacă au primit sau nu terapie adjuvantă 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 (HISF). 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 HISF. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Parametru	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Rata de răspuns (95% ÎI 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata mediană a răspunsului (luni) (ÎI 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
TPP median (luni) (ÎI 95%)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Supraviețuirea mediană (luni) (ÎI 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 analiză (în intenția de tratament)

² Supraviețuirea mediană estimată

Docetaxel în asociere cu capecitabină

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

Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

Pacienți tratați anterior cu chimioterapie, cu sau fără radioterapie

Într-un studiu de fază III, care a cuprins pacienți tratați anterior, timpul până la progresie (12,3 săptămâni față de 7 săptămâni) a fost semnificativ mai lung pentru docetaxel în doză de 75 mg/m² comparativ cu Cea mai Bună Terapie de Susținere. Supraviețuirea la 1 an a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă în brațul cu docetaxel (40%) față de CBTS (16%). La pacienții tratați cu docetaxel 75 mg/m² s-a redus necesarul de analgezice opioide (p < 0,01), analgezice non-opioide (p < 0,01), alte medicamente pentru boală (p = 0,06) și de radioterapie (p < 0,01) comparativ cu 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 CBPACDM nerezecabil, stadiul IIIB sau IV, cu SPK de 70% sau peste și care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune, au fost randomizați pentru docetaxel (T) 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă 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 în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră în asociere cu carboplatină (ASC 6 mg/ml.minut) timp de 30-60 minute o dată la 3 săptămâni, sau vinorelbina (V) 25 mg/m² administrată în 6-10 minute în zilele 1, 8, 15, 22, urmată de cisplatină 100 mg/m² administrată în zilele 1 ale ciclurilor o dată la 4 săptămâni (VCis).

Datele despre supraviețuire, timpul median până la progresie și ratele de răspuns pentru două din brațele studiului sunt prezentate în tabelul următor:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analiză statistică
Supraviețuirea globală (Obiectivul final principal):			
Supraviețuirea mediană (luni)	11,3	10,1	Risc relativ: 1,122 [Î 97,2%: 0,937; 1,342]*
Supraviețuirea la 1 an (%)	46	41	Diferență de tratament: 5,4% [Î 95%: -1,1; 12,0]
Supraviețuirea la 2 ani (%)	21	14	Diferență de tratament: 6,2% [Î 95%: 0,2; 12,3]
Timpul median până la progresie (săptămâni):	22,0	23,0	Risc relativ: 1,032 [Î 95%: 0,876; 1,216]
Rata de răspuns global (%):	31,6	24,5	Diferență de tratament: 7,1% [Î 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 indicelui de performanță Karnofsky. Rezultatele pentru aceste obiective finale au susținut rezultatele pentru obiectivele finale principale.

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

Cancer de prostată

Siguranța și eficacitatea docetaxel 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. Un total de 1006 pacienți cu SPK > 60 au fost randomizați în următoarele grupuri:

- Docetaxel 75 mg/m², o dată la 3 săptămâni, 10 cicluri.
- Docetaxel 30 mg/m², administrat săptămânal în primele 5 săptămâni dintr-un ciclu de 6 săptămâni, 5 cicluri.
- Mitoxantronă 12 mg/m², o dată la 3 săptămâni, 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 globală semnificativ mai lungă decât cei tratați cu mitoxantronă. Prelungirea supraviețuirii observată în grupul care a primit docetaxel săptămânal, nu a fost semnificativă statistic față de grupul martor cu mitoxantronă. Obiectivele finale privind eficacitatea pentru brațul cu docetaxel față de brațul martor, 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 mediană (luni)	18,9	17,4	16,5
ÎÎ 95%	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Risc relativ	0,761	0,912	--
ÎÎ 95%	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
valoare p †*	0,0094	0,3624	--
Număr de pacienți	291	282	300
Rata de răspuns a ASP** (%)	45,4	47,9	31,7
ÎÎ 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
Rata de răspuns a durerii (%)	34,6	31,2	21,7
ÎÎ 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
Rata de răspuns a tumorii (%)	12,1	8,2	6,6
ÎÎ 95%	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
valoare p*	0,1112	0,5853	--

† Test log rank stratificat

*Minim pentru semnificație statistic = 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 beneficieze de docetaxel 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, deschis, randomizat, pentru a se evalua siguranța și eficacitatea docetaxel în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastro-esofagiene, care nu au primit chimioterapie anterioară pentru boala metastatică. Un total de 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 și zi, timp de 5 zile) sau cisplatină (100 mg/m² în ziua 1) și 5-fluorouracil (1000 mg/m² și zi, timp de 5 zile). Durata unui ciclu de tratament a fost de 3 săptămâni pentru brațul TCF și de 4 săptămâni pentru brațul CF. Numărul median de cicluri administrate unui pacient a fost de 6 (interval de 1-16) pentru brațul TCF, comparativ cu 4 (interval de 1-12) pentru brațul CF. Timpul până la progresie (TPP) a fost obiectivul final principal. Reducerea riscului de progresie a fost de 32,1% și a fost asociat cu un TPP semnificativ mai lung (p = 0,0004) în favoarea brațului TCF. Supraviețuirea globală a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă (p = 0,0201) în favoarea brațului TCF, cu o reducere a riscului de mortalitate de 22,7%. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Eficacitatea docetaxelului în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric

Obiectiv final	TCF n = 221	CF n = 224
TPP median (luni) (Î 95%)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Risc relativ (Î 95%) *valoare p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Supraviețuire mediană (luni) (Î 95%)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Estimat la 2 ani (%)	18,4	8,8
Risc relativ (Î 95%) *valoare p	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Rata 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 brațul TCF comparativ cu brațul CF.

O analiză actualizată a supraviețuirii efectuată cu o durată mediană de urmărire de 41,6 luni, nu a mai arătat o diferență semnificativă statistic, 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 brațului 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 au avut un timp mai lung până la agravarea definitivă a indicelui de performanță Karnofsky ($p = 0,0088$) comparativ cu pacienții tratați cu CF.

Cancer al capului și gâtului

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)

Siguranța și eficacitatea docetaxelului pentru tratamentul de inducție la pacienți cu carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului (CCSCG) au fost evaluate într-un studiu clinic de fază III, randomizat, deschis, multicentric (TAX 323). În acest studiu, 358 pacienți cu CCSCG avansat local, inoperabil cu status de performanță WHO 0 sau 1, au fost randomizați într-unul dintre cele două brațe de tratament. Pacienții din brațul cu docetaxel au primit docetaxel (T) 75 mg/m² urmat de cisplatină 75 mg/m² urmată de 5-fluorouracil 750 mg/m² pe zi în perfuzie intravenoasă continuă timp de 5 zile. Această schemă de tratament a fost administrată 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 în vigoare timp de 7 săptămâni (TPF/RT). Pacienții din brațul de comparație au primit cisplatină (P) 100 mg/m², urmată de 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² pe zi timp de 5 zile. Această schemă a fost administrată 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 în vigoare timp de 7 săptămâni (TPF/RT). Radioterapia locoregională s-a efectuat în formă 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 de minim 6 ore între ședințe, 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 brațul de tratament TPF au primit profilaxie antibiotică cu ciprofloxacina 500 mg de două ori pe zi, 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 brațul de tratament cu TPF comparativ cu PF, $p = 0,0042$ (SFP mediană: 11,4 luni versus 8,3 luni) cu un timp de supraveghere median global de 33,7 luni. De asemenea, supraviețuirea mediană globală a fost semnificativ mai mare în favoarea brațului TPF comparativ cu PF (SG mediană: 18,6 luni versus 14,5 luni) cu o scădere a mortalității de 28%, $p = 0,0128$. Rezultatele în ceea ce privește eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Eficacitatea docetaxelului în tratamentul de inducție la pacienți cu CCSCG avansat local, inoperabil
(Analiză în intenție de tratament)

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

Riscul relativ sub 1 favorizează docetaxel + cisplatină + 5-FU

* Model Cox (ajustare pentru localizarea primară a tumorii, stadii clinice T, 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

Parametrii de beneficiu clinic ai scalei de evaluare a stării fizice PSS-HN, specifice cancerului capului și gâtului, care sunt măsurarea inteligibilității vorbirii, abilitatea de a mânca în public și de a se alimenta normal, au fost semnificativ în favoarea TPF comparativ cu PF.

Timpul median până la prima deteriorare a stării fizice conform scalei WHO a fost semnificativ mai mare în brațul de tratament cu TPF comparativ cu brațul de tratament 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 (TAX 324)

Siguranța și eficacitatea docetaxelului în tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase, avansat local, al capului și gâtului (CCSCG) au fost evaluate într-un studiu de fază III, randomizat, multicentric, deschis (TAX 324). În acest studiu, 501 pacienți cu CCSCG avansat local și cu status de performanță WHO 0 sau 1, au fost randomizați într-unul din cele două brațe. Populația studiului a inclus pacienți cu tumoră tehnic nerezecabilă, pacienți cu probabilitate mică de tratament chirurgical și pacienți la care se ținește păstrarea organului. Evaluarea eficacității și siguranței s-a făcut numai pe baza criteriilor finale de supraviețuire, iar succesul păstrării organului nu a fost luat în considerare în mod oficial. Pacienții din brațul cu docetaxel au primit docetaxel (T) 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă din ziua 1, urmată de cisplatină (P) 100 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² și zi, în 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 brațul cu comparator au primit cisplatină (P) 100 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 30-minute până la trei ore în ziua 1, urmată de perfuzie intravenoasă continuă de 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² și 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 brațe 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 la ziua 56 ale ultimului ciclu). În timpul radioterapiei, s-a administrat carboplatină (ASC 1,5) în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, maxim 7 doze. Radioterapia a fost aplicată cu echipament de megavoltaj cu fracționare o dată pe zi (2 Gy pe zi și săptămână timp de 7 săptămâni, în doză totală de 70-72 Gy). Tratamentul chirurgical la nivelul localizării principale a bolii și/sau la nivelul gâtului a putut fi luată în considerare la orice moment după încheierea CRT. Toți pacienții din brațul cu docetaxel au primit antibioterapie profilactică. Obiectivul principal de evaluare a eficacității în acest studiu, supraviețuirea globală (SG) a fost semnificativ mai mare (test log rank, p = 0,0058) în cazul schemei de tratament cu docetaxel, comparativ cu PF (SG mediană 70,6 versus 30,1 luni respectiv), cu reducerea riscului de mortalitate cu 30% comparativ cu PF (risc relativ (RR) = 0,70, interval de încredere (ÎI) 95% = 0,54-0,90), cu timp median de urmărire de 41,9 luni. Obiectivul secundar de evaluare a eficacității, SFP (35,5 luni pentru TPF și 13,1 pentru PF). De asemenea, aceasta a fost semnificativă statistic pentru RR de 0,71 ÎI 95% 0,56-0,90; test log rank p = 0,004. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Eficacitatea docetaxelului în tratamentul de inducție al pacienților cu CCSCG avansat local (analiză în intenție-de-tratament)

Obiectiv final	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Supraviețuire globală mediană (luni) (ÎI 95%)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Risc relativ: (ÎI 95%) *valoarea p	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
FPS mediană (luni) (ÎI 95%)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Risc relativ: (ÎI 95%) *valoarea p	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 risc relativ 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 aplicabil

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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 plasmatică pentru fazele α , β și γ de 4 minute, 36 minute, respectiv 11,1 ore. Faza tardivă se datorează, parțial, unui eflux relativ lent al docetaxelului din compartimentul periferic.

Distribuție

După administrarea unei doze de 100 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, s-a realizat o medie a concentrației plasmatice maxime de 3,7 μ g/ml, cu ASC de 4,6 ore $\cdot$ μ g/ml. Valorile medii ale clearance-ului total și volumului relativ de distribuție la starea de echilibru au fost 21 l/oră și m², respectiv 113 l. Variațiile interindividuale ale clearance-ului total au fost de aproximativ 50%. Docetaxelul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de peste 95%.

Eliminare

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 la grupul esteric terț-butil, timp 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 perfuzia intravenoasă, sub forma unui metabolit principal inactiv, 3 metaboliți inactivi minori și foarte mici cantități de medicament neschimbat.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă și sex

Analiza 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.

Insuficiență hepatică

La un număr mic de pacienți (n = 23) cu rezultate ale analizelor biochimice sugerând insuficiența hepatică ușoară până la moderată (ASAT și ALAT $\geq$ 1,5 ori față de limita superioară a valorilor normale, asociat cu fosfataza alcalină $\geq$ 2,5 ori față de limita superioară a valorilor normale), clearance-ul total a fost redus în medie, cu 27% (vezi pct. 4.2).

Retenție de lichide

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

Tratament asociat

Doxorubicină

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

Capecitabină

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.

Cisplatină

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

Cisplatină și 5-fluorouracil

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

Prednison și dexametazonă

Efectul prednisonului asupra farmacocineticii docetaxelului administrat cu premedicație standard cu dexametazonă a fost studiat la 42 pacienți.

Prednison

Nu s-a observat un 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 celulele CHO-K1, precum și *in vivo* în testul micronucleilor la șoarece. Cu toate acestea, nu s-a dovedit mutagen în testul Ames și în 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

Etanol anhidru

Polisorbat 80

Acid citric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis

12 luni.

După deschiderea flaconului

Fiecare flacon este pentru o singură utilizare și trebuie folosit imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

După adăugarea în punga de perfuzie

Din punct de vedere microbiologic, diluția trebuie să fie făcută în condiții controlate și aseptice, iar medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

După adăugarea în punga de perfuzie non-PVC, după recomandări, soluția perfuzabilă cu docetaxel, dacă este păstrată sub 25°C, este stabilă pentru 6 ore. Aceasta trebuie utilizată în decurs de 6 ore (incluzând o oră de administrare perfuzabilă intravenoasă).

În plus, stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării a soluției perfuzabile pregătite conform recomandărilor, a fost demonstrată pentru pungile non-PVC până la 48 de ore, în cazul păstrării la temperaturi între 2°C și 8°C.

Docetaxel soluție perfuzabilă este suprasaturat, de aceea poate cristaliza în timp. Dacă apar cristale, soluția nu trebuie folosită și trebuie aruncată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de Tip I a 6 ml cu dop din cauciuc bromobutilic și sigiliu din aluminiu și capac din plastic tip flip-off, conținând 1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu 1 flacon sau cu 5 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie disponibile pe piață.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Docetaxel Mylan este un medicament antineoplazic și, ca și în cazul altor compuși potențial toxici, trebuie ca manipularea și prepararea soluției de Docetaxel Mylan să se facă cu precauție. Se recomandă folosirea mănușilor.

Dacă Docetaxel Mylan concentrat sau soluție perfuzabilă, ajung în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun.

Dacă Docetaxel Mylan concentrat sau soluție perfuzabilă, ajung în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu multă apă.

Prepararea pentru administrare intravenoasă

Prepararea soluției perfuzabile

Pentru obținerea dozei necesare unui pacient, poate fi necesar mai mult decât un flacon.

Pe baza dozei necesare respectivului pacient, exprimată în mg, se extrage printr-o tehnică aseptică volumul de concentrat pentru soluție care conține docetaxel 20 mg/ml, cu ajutorul unei seringi gradate cu ac atașat de 21G, din numărul corespunzător de flacoane. De exemplu, o doză de 140 mg docetaxel necesită 7 ml docetaxel concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Se injectează volumul necesar de concentrat pentru soluție perfuzabilă într-o pungă sau flacon de perfuzie de 250 ml, conținând fie soluție de glucoză 5%, fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Dacă este necesară o doză de docetaxel mai mare de 190 mg, se utilizează un volum mai mare de glucoză sau de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), astfel încât să nu se depășească concentrația de docetaxel de 0,74 mg/ml soluție perfuzabilă.

Se agită manual punga sau flaconul de perfuzie, prin mișcări de rotație.

Soluția perfuzabilă trebuie administrată în decurs de 6 ore de la preparare, incluzând o oră de perfuzare, la temperatură sub 25°C și în condiții obișnuite de luminozitate.

Similar tuturor medicamentelor pentru administrare parenterală, Docetaxel Mylan concentrat pentru soluție perfuzabilă sau soluția diluată pentru perfuzie trebuie verificate vizual înainte de utilizare, iar soluțiile care conțin precipitat trebuie aruncate.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/748/001 - 1 flacon
EU/1/11/748/002 - 5 flacoane

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31 Ianuarie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest produs sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Docetaxel Mylan 80 mg/ 4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține docetaxel (anhidru) 20 mg.
Un flacon de 4 ml de concentrat conține docetaxel 80 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține etanol anhidru 395 mg.

Un flacon a 4 ml de concentrat conține etanol anhidru 1.58 g.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Concentratul este de culoare galben pal până la galben-maroniu.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer mamar

Docetaxel Mylan 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).

Docetaxel Mylan 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.

Docetaxel Mylan 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 antraciclina sau un agent alchilant.

Docetaxel Mylan 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.

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

Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

Docetaxel Mylan este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei sau înainte de aceasta.

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

Cancer de prostată

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

Adenocarcinom gastric

Docetaxel Mylan 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 Mylan în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil este indicat pentru tratament de inducție la pacienți cu carcinom cu celule scuamoase, al capului și gâtului, avansat local.

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).

Doze recomandate

Pentru cancerul mamar, cancerul bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, cancerul gastric și cancerul capului și gâtului, începând cu o zi înainte de administrarea docetaxelului, dacă nu există contraindicații (vezi pct. 4.4), se poate utiliza o premedicație cu un glucocorticoid pe cale orală, cum este dexametazona 16 mg pe zi (de exemplu 8 mg de 2 ori pe zi), timp de 3 zile. 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 dexametazonă pe cale orală, 8 mg, la 12 ore, 3 ore și 1 oră înainte de perfuzia intravenoasă cu docetaxel (vezi pct. 4.4).

Docetaxelul se administrează în perfuzie intravenoasă 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) (vezi, de asemenea, Ajustarea dozelor în timpul tratamentului).

Pentru tratamentul pacienților 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 intravenoasă inițială cu docetaxel a început în ziua imediat următoare primei doze de trastuzumab. Dozele următoare de docetaxel au fost

administrare imediat după terminarea perfuziei intravenoase cu trastuzumab, dacă doza precedentă de trastuzumab a fost bine tolerată. Pentru doze și mod de administrare ale trastuzumab, vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab.

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

Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

La pacienții cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, netratați anterior cu chimioterapie, regimul de doze recomandat este docetaxel 75 mg/m², urmat imediat de cisplatină 75 mg/m² timp de 30-60 minute. Pentru tratamentul după eșec al 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 în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 până la 3 ore (ambele numai în prima zi), urmate de 5-fluorouracil 750 mg/m² pe zi, administrat în perfuzie intravenoasă continuă cu durată de 24 ore, timp de 5 zile, începând de la sfârșitul perfuziei intravenoase 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 (vezi, de asemenea, Ajustarea dozelor în timpul tratamentului).

Cancer al capului și gâtului

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

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)
Pentru tratamentul de inducție al carcinomului cu celule scuamoase, avansat local, inoperabil, al capului și gâtului (CCSCG), doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m² timp de 1 oră, în prima zi, urmate de 5-fluorouracil în perfuzie intravenoasă continuă cu 750 mg/m² și 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 (TAX 324)
Pentru tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase, avansat local (tehnic nerezecabil, tratament chirurgical puțin probabil și ținând păstrarea organului), al capului și gâtului (CCSCG), doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră în ziua 1, urmată de cisplatină 100 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil 1000 mg/m² și zi, în perfuzie intravenoasă continuă din ziua 1 până în ziua 4. Această schemă terapeutică 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, vezi rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

Aspecte generale

Docetaxelul trebuie administrat când numărul neutrofilelor este $\geq 1500/\text{mm}^3$.

La pacienții care în timpul tratamentului cu docetaxel au avut neutropenie febrilă, număr de neutrofile $< 500/\text{mm}^3$ 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/m^2 la 75 mg/m^2 și/sau de la 75 la 60 mg/m^2 . Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacții la doza de 60 mg/m^2 , tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

Tratament adjuvant pentru cancerul mamar

Trebuie luată în considerare profilaxia primară cu G-CSF în cazul pacienților 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/m^2 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/m^2 .

În asociere cu cisplatină

La pacienții cărora li se stabilește doza inițială de docetaxel de 75 mg/m^2 în asociere cu cisplatină și a căror valoare minimă a numărului de trombocite în timpul ciclului anterior de tratament este de $< 25000/\text{mm}^3$, la pacienții care au avut neutropenie febrilă sau la pacienții cu fenomene toxice non-hematologice grave, doza de docetaxel în ciclurile următoare trebuie redusă la 65 mg/m^2 . Pentru ajustarea dozelor de cisplatină, vezi rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

În asociere cu capecitabină

- Pentru ajustarea dozelor de capecitabină, vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.
- La pacienții care dezvoltă pentru prima dată toxicitate de grad 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 grad 2 sau pentru prima oară toxicitate de grad 3, în orice moment al ciclului terapeutic, tratamentul se amână până la reducerea toxicității la gradul 0-1 și apoi se reia cu docetaxel 55 mg/m^2 .
- Pentru orice altă toxicitate dezvoltată ulterior sau pentru orice toxicitate de grad 4, tratamentul cu docetaxel se întrerupe definitiv.

Pentru ajustarea dozelor de trastuzumab, vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab.

În 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/m^2 . Dacă survin episoade ulterioare de neutropenie complicată, doza de docetaxel trebuie redusă de la 60 la 45 mg/m^2 . În caz de trombocitopenie de grad 4, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m^2 . Pacienții nu trebuie rețrați cu cicluri ulterioare de docetaxel până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare $> 1500/\text{mm}^3$, iar plachetele la o valoare $> 100000/\text{mm}^3$. Dacă aceste fenomene toxice persistă, tratamentul se întrerupe definitiv (vezi pct. 4.4).

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

Toxicitate	Ajustarea dozei
Diaree de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: se reduce apoi doza de docetaxel cu 20%.
Diaree de grad 4	Primul episod: se reduc dozele de docetaxel și 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă a tratamentului.
Stomatită/mucozită de grad 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 grad 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, vezi rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

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

Grupe speciale de pacienți

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 (ALAT și/sau ASAT) 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 ALAT și ASAT > 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 ALAT și/sau ASAT > 1,5 × LSVN asociat cu fosfatază alcalină > 2,5 × LSVN și bilirubină > 1 × 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.

Persoane vârstnice

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

În cazul asocierii cu capecitabină, la pacienții cu vârsta de 60 ani și peste, se recomandă o reducere a dozei inițiale de capecitabină de 75% (vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mm³.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul cancerului mamar și cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, o premedicație cu un glucocorticoid 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, oral, cu 12 ore, 3 ore și 1 oră înainte de administrarea perfuziei intravenoase cu 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 $\geq 1500/\text{mm}^3$ (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 ulterioare sau utilizarea măsurilor simptomatice adecvate (vezi pct. 4.2).

La pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (TCF), la cei 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 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 intravenoase. Reacțiile de hipersensibilitate pot să apară în decurs de câteva minute după începerea perfuziei intravenoase 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 cum sunt 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 efuziune pleurală, efuziune pericardică și ascită trebuie supravegheați cu atenție.

Tulburări respiratorii

Au fost raportate sindrom de detresă respiratorie acută, pneumonie/pneumonită interstițială, boală pulmonară interstițială, fibroză pulmonară și insuficiență respiratorie, care se pot asocia cu evoluție letală. La pacienții care au efectuat concomitent radioterapie, au fost raportate cazuri de pneumonită de iradiere.

Dacă se instalează simptome pulmonare noi sau cele existente se agravează, pacienții trebuie monitorizați cu atenție, evaluați prompt și tratați în mod adecvat. Se recomandă întreruperea terapiei cu docetaxel până când este stabilit diagnosticul. Aplicarea precoce a tratamentului de susținere poate ajuta la ameliorarea afecțiunii. Beneficiul reluării tratamentului cu docetaxel trebuie evaluat cu atenție.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții tratați cu docetaxel 100 mg/m² în monoterapie, cu creșteri atât ale transaminazelor (ALAT și/sau ASAT) de peste 1,5 ori mai mari decât LSVN, cât și creșteri ale fosfatazei alcaline de peste 2,5 ori mai mari decât LSVN, există un risc mai mare 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 mg/m², iar TFH trebuie efectuate la începutul și înainte de fiecare ciclu de tratament (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu bilirubinemie > LSVN și/sau ALAT și ASAT > 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 ALAT și/sau ASAT > 1,5 × LSVN, asociat cu fosfatază alcalină > 2,5 × LSVN și bilirubină > 1 × 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 funcție renală sever afectată, tratați cu docetaxel.

Sistem 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, ei trebuie să fie 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, vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab.

Tulburări oculare

La pacienții tratați cu docetaxel, s-a raportat edem macular cistoid (EM cistoid). Pacienții cu afectarea acuității vizuale trebuie să efectueze prompt un examen oftalmologic complet. În cazul în care se diagnostichează EM cistoid, trebuie oprit tratamentul cu docetaxel și trebuie inițiat tratamentul adecvat (vezi pct. 4.8).

Altele

În timpul tratamentului, trebuie luate măsuri contraceptive atât de către bărbați, cât și de către femei; pentru bărbați, măsurile contraceptive trebuie menținute timp de cel puțin 6 luni după terminarea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a docetaxelului cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, itraconazol, claritromicină, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină și voriconazol) (vezi pct. 4.5).

Precauții suplimentare pentru utilizare în tratamentul adjuvant al cancerului mamar

Neutropenia 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 gastro-intestinale

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

Insuficiența cardiacă congestivă (ICC)

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă în timpul tratamentului și în perioada de urmărire. La pacienții tratați cu regimul TAC pentru cancer mamar cu ganglioni pozitivi, s-a demonstrat că riscul de apariție a ICC este mai mare în timpul primului an după tratament (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Leucemia

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

Pacienți cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi

Deoarece beneficiul observat la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost semnificativ statistic privind supraviețuirea fără semne de boală (SFB) și supraviețuirea globală, raportul pozitiv beneficiu/risc al TAC la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost demonstrat în întregime în cadrul analizei finale. (vezi pct. 5.1).

Persoane vârstnice

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

Într-un studiu privind cancerul de prostată, din 333 pacienți tratați cu docetaxel, o dată la trei săptămâni, 209 pacienți aveau 65 ani sau peste și 68 pacienți aveau 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 65 ani sau peste, 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 75 ani sau peste, față de cei sub 65 ani.

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

Incidența evenimentelor adverse grave a fost mai mare la persoanele vârstnice 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 65 ani sau peste comparativ cu pacienții mai tineri.

Persoanele vârstnice tratate cu TCF trebuie supravegheate cu atenție.

Excipienți

Acest medicament conține etanol (alcool) 50% din volum, adică până la 0,395 g pe flacon, echivalent cu 10 ml bere sau 4 ml vin pe flacon.

Poate avea efecte nedorite la pacienții cu alcoolism.

Trebuie să fie luat în considerare la femeile gravide sau care alăptează, copii și grupurile populaționale cu risc înalt, așa cum sunt pacienții cu boală hepatică sau epilepsie.

Cantitatea de alcool conținută în acest medicament poate influența efectele altor medicamente.

Cantitatea de alcool conținută în acest medicament poate afecta capacitatea pacienților de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

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 citocromul P 450-3A (și astfel inhibă competitiv enzima), cum sunt ciclosporina, ketoconazolul și eritromicina. Ca rezultat, în cazul tratării concomitente a pacienților cu aceste medicamente, este necesară prudență, datorită riscului potențial de interacțiuni semnificative.

În cazul administrării concomitente cu inhibitori ai CYP3A4, poate crește apariția reacțiilor adverse la docetaxel, ca urmare a scăderii metabolizării. Dacă utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, itraconazol, claritromicină, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină și voriconazol) nu poate fi evitată, în timpul tratamentului cu un inhibitor puternic al CYP3A4 este necesară supravegherea clinică atentă și poate fi adecvată ajustarea dozei de docetaxel (vezi pct. 4.4). Într-un studiu de farmacocinetică, efectuat la 7 pacienți, administrarea concomitentă a docetaxelului cu inhibitorul puternic al CYP3A4, ketoconazolul a determinat scăderea semnificativă a clearance-ului docetaxelului, cu 49%.

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

Docetaxelul se leagă de proteinele plasmatice în proporție mare ($> 95\%$). Cu toate că posibilele interacțiuni *in vivo* ale docetaxelului cu alte medicamente administrate concomitent nu au fost studiate specific, interacțiunile *in vitro* cu medicamente care se leagă în proporție mare de proteine, cum sunt 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 influențează legarea de proteine a digitoxinei.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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 prezintă indicație fermă.

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

Alăptarea:

Docetaxelul este o substanță lipofilă, dar nu se cunoaște dacă aceasta se excretă în laptele uman. În consecință, din cauza posibilelor reacții adverse la sugari, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu docetaxel.

Contracepția la bărbați și femei

În timpul tratamentului, trebuie utilizată o metodă contraceptivă eficientă.

Fertilitatea

În studiile non-clinice, s-a observat că docetaxelul are 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 până la 6 luni după tratament și să ceară sfatul privind oportunitatea conservării spermei înainte de tratament.

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

Rezumatul profilului de siguranță pentru toate indicațiile

Reacțiile adverse posibil sau probabil legate de administrarea de docetaxel au fost obținute de la:

- 1312 și 121 pacienți care au primit docetaxel în monoterapie 100 mg/m², 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 care au primit 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 semnificative clinic, 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 semnificative clinic, 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 semnificative clinic, 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 semnificative clinic, 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 ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ 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 frecvent raportate reacții adverse ale docetaxel în monoterapie sunt: neutropenie (care a fost reversibilă și nu a fost cumulativă; durata mediană de atingere a valorii minime a fost de 7 zile, iar durata mediană a neutropeniei severe ($< 500/\text{mm}^3$) a fost de 7 zile), anemie, alopecie, greață, vărsături, stomatită, diaree și astenie. Severitatea reacțiilor adverse la 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 $\geq 10\%$. Față de docetaxel în monoterapie, în brațul cu trastuzumab în asociere s-a observat o creștere a incidenței EAG (40% față de 31%) și a EA de grad 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 (vezi 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 intravenoase cu docetaxel și au fost, de obicei, ușoare până la moderate. Cele mai frecvent raportate simptome au fost eritem facial tranzitoriu, erupții cutanate cu sau fără prurit, senzație de constricție toracică, durere lombară, dispnee și febră sau frisoane. Reacțiile severe au fost caracterizate 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 durere 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 la o săptămână după perfuzia intravenoasă cu docetaxel. Au fost raportate mai puțin frecvent simptome severe cum sunt erupțiile urmate de descuamare, 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, 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, efuziunea pleurală, efuziunea pericardică, ascita și creșterea în greutate. Edemul periferic debutează de obicei la extremitățile declive și poate deveni generalizat cu o creștere în greutate de 3 kg sau peste. Retenția de lichide este cumulativă ca incidență și severitate (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul mamar la administrarea Docetaxel 100 mg/m² în monoterapie

Baza de date 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, letale în 1,7%)	Infecții asociate cu neutropenie 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	Hipersensibilizare (G3/4: 5,3%)		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă 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; Hemoragii	
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 intravenoase; Durere toracică de etiologie non-cardiacă (severă: 0,4%)	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (< 5%); Creșterea fosfatazei alcaline serice de G3/4 (< 4%); Creșterea ASAT de G3/4 (< 3%); Creșterea ALAT de G3/4 (< 2%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în cancerul mamar la administrarea Docetaxel 100 mg/m² în monoterapie

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: episoade de sângerare asociate cu trombocitopenie de grad 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 administrat în doză de 100 mg/m² în monoterapie. Aceste evenimente au fost reversibile 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 mediană cumulativă la întreruperea definitivă a tratamentului a fost peste 1000 mg/m², iar perioada mediană de reversibilitate a retenției de lichide a fost de 16,4 săptămâni (interval de 0 până la 42 săptămâni). Debutul retenției moderate și severe este întârziat (doza mediană cumulativă: 818,9 mg/m²) la pacienții cu premedicație comparativ cu pacienții fără premedicație (doza mediană cumulativă: 489,7 mg/m²); cu toate acestea, a fost raportată la câțiva pacienți în timpul primelor cicluri de tratament.

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în monoterapie

Baza de date 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		Hipersensibilizare (fără a fi severă)
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă periferică (G3/4: 0,8%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 2,5%)
Tulburări cardiace		Aritmie (fără a fi severă)
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
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		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (< 2%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul mamar la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu doxorubicină

Baza de date 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: 1,7%); Anemie (G3/4: 9,4%); Neutropenie febrilă; Trombocitopenie (G4: 0,8%)		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilizare (G3/4: 1,2%)	
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă 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)		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
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 intravenoase	
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (< 2,5%); Creșterea fosfatazei alcaline serice de G3/4 (< 2,5%)	Creșterea ASAT de G3/4 (< 1%); Creșterea ALAT de G3/4 (< 1%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatină

Baza de date 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	Hipersensibilizare (G3/4: 2,5%)		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă 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%)		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
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 intravenoase; Durere	
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (2,1%); Creșterea ALAT de G3/4 (1,3%)	Creșterea ASAT de G3/4 (0,5%); Creșterea fosfatazei alcaline serice de G3/4 (0,3%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul mamar la administrarea Docetaxel 100 mg/m² în asociere cu trastuzumab

Baza de date 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; Nazofaringită; 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 la nivelul extremităților; Durere osoasă; Durere lombară	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie; Edem periferic; Febră; Oboseală; Inflamație a mucoaselor; Durere; Afecțiune asemănătoare gripei; Durere toracică; Frisoane	Letargie

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Investigații diagnostice	Creștere în greutate	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în cancerul mamar la administrarea Docetaxel 100 mg/m² în asociere cu trastuzumab

Tulburări cardiace

Insuficiența cardiacă simptomatică a fost raportată la 2,2% dintre pacienții care au primit docetaxel plus trastuzumab comparativ cu 0% pacienți care au primit docetaxel în monoterapie. În brațul cu docetaxel plus trastuzumab, 64% dintre pacienți primiseră anterior o antraciclină ca tratament adjuvant, comparativ cu 55% în brațul 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 grad 3/4 față de 22%, conform criteriilor NCI-CUT). Trebuie să se țină cont că aceasta este probabil o subestimare atâta timp cât docetaxelul în monoterapie în doză de 100 mg/m² este cunoscut că determină neutropenie la 97% dintre pacienți, dintre care, 76% de grad 4, pe baza valorilor minime ale numărului de celule. 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).

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul mamar la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu capecitabină

Baza de date 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%); Parestezii (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%)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 2%); Artralgie (G3/4: 1%)	Durere la nivelul extremităților (G3/4: < 1%); Durere lombară (G3/4: 1%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (G3/4: 3%); Febră (G3/4: 1%); Oboseală/slăbiciune (G3/4: 5%); Edem periferic (G3/4: 1%)	Letargie; Durere
Investigații diagnostice		Scădere în greutate; Creșterea bilirubinemiei G3/4 (9%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul de prostată la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu prednison sau prednisolon

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecție (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		Hipersensibilizare (G3/4: 0,6%)
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 0,6%)	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă 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		Disfuncție ventriculară stângă (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%)	

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute la administrarea tratamentului 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

Baza de date MedDRA pe 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 lacrimație (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 (persistentă: <3%); 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%)		
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Amenoree (G3/4: NA)		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	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%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute la administrarea tratamentului 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)

Tulburări ale sistemului nervos

S-a observat că neuropatia senzitivă periferică este în evoluție pe parcursul perioadei de urmărire la 10 pacienți din 84 pacienți cu neuropatie senzitivă periferică la sfârșitul chimioterapiei în studiul care a inclus pacienți cu cancer mamar cu ganglioni pozitivi (TAX 316).

Tulburări cardiace

În studiul TAX 316, 26 de pacienți (3,5%) din brațul TAC și 17 pacienți (2,3%) din brațul cu FAC au prezentat insuficiență cardiacă congestivă. Toți, cu excepția a câte un pacient din fiecare braț au fost diagnosticați cu ICC la mai mult de 30 de zile după perioada de tratament. Doi pacienți din brațul TAC și 4 pacienți din brațul FAC au decedat din cauza insuficienței cardiace.

În studiul GEICAM 9805, 3 pacienți (0,6%) din brațul TAC și 3 pacienți (0,6%) din brațul FAC au dezvoltat insuficiență cardiacă congestivă în timpul perioadei de urmărire. Un pacient din brațul TAC a decedat din cauza cardiomiopatiei dilatative.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

În studiul TAX 316, persistența alopeciei pe parcursul perioadei de urmărire, după sfârșitul chimioterapiei, a fost raportată la 687 din 744 de pacienți tratați cu TAC și la 645 din 736 de pacienți tratați cu FAC.

La sfârșitul perioadei de urmărire (mediana perioadei efective de urmărire de 96 luni), s-a observat că alopecia este în evoluție la 29 de pacienți (3,9%) tratați cu TAC și 16 pacienți (2,2%) tratați cu FAC.

În studiul GEICAM 9805, alopecia a persistat pe parcursul perioadei de urmărire (durata mediană a perioadei de urmărire de 10 ani și 5 luni) și a fost observată ca fiind în evoluție la 49 de pacienți (9,2%) din brațul TAC și la 35 de pacienți (6,7%) din brațul FAC. Alopecia legată de medicamentul de investigat a apărut sau s-a agravat în timpul perioadei de urmărire la 42 de pacienți (7,9%) din brațul TAC și la 30 de pacienți (5,8%) din brațul FAC.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

În studiul TAX 316 s-a observat că amenoreea este în evoluție pe parcursul perioadei de urmărire la 121 pacienți din 202 pacienți cu amenoree la sfârșitul chimioterapiei.

În studiul GEICAM 9805, amenoreea a persistat pe parcursul perioadei de urmărire (durata mediană a perioadei de urmărire de 10 ani și 5 luni) și a fost observată ca fiind în evoluție la 18 pacienți (3,4%) din brațul TAC și la 5 pacienți (1,0%) din brațul FAC.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

În studiul TAX 316, s-a observat că edemul periferic este în evoluție la 19 pacienți din 119 pacienți cu edem periferic în brațul TAC și la 4 pacienți din 23 de pacienți cu edem periferic în brațul FAC.

În studiul GEICAM 9805, limfedemul a fost observat ca fiind în evoluție la 4 din 5 pacienți din brațul TAC și la 1 din 2 pacienți din brațul FAC la sfârșitul chimioterapiei și nu s-a remis pe parcursul perioadei de urmărire (durata mediană a perioadei de urmărire de 10 ani și 5 luni). Astenia a persistat pe parcursul perioadei de urmărire (durata mediană a perioadei de urmărire de 10 ani și 5 luni) și a fost

observată ca fiind în evoluție la 12 pacienți (2,3%) din brațul TAC și la 4 pacienți (0,8%) din brațul FAC.

Leucemie acută / sindrom mielodisplazic

După o perioadă de urmărire de 10 ani în studiul TAX 316, leucemia acută a fost raportată la 4 din 744 de pacienți tratați cu TAC și la 1 din 736 de pacienți tratați cu FAC. Sindromul mielodisplazic a fost raportat la 2 din 744 de pacienți tratați cu TAC și la 1 din 736 de pacienți tratați cu FAC.

După 10 ani de urmărire în cadrul studiului GEICAM 9805, leucemia acută a apărut la 1 din 532 (0,2%) pacienți din brațul TAC. Nu au fost raportate cazuri la pacienți din brațul FAC. Niciun pacient nu a fost diagnosticat cu sindrom mielodisplazic în oricare dintre grupurile de tratament.

Complicații neutropenice

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)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul gastric de tip adenocarcinom la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

Baza de date 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	Hipersensibilizare (G3/4: 1,7)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 11,7%)	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă 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		Tulburări ale auzului (G3/4: 0%)
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 1,0%)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
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 gastro-intestinală (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/care amenință viața: 1%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în cancerul gastric de tip adenocarcinom la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

Tulburări hematologice și limfatice

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

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul capului și gâtului la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 6,3%); Infecție neutropenică		
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)		Dureri de tip neoplazic (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		Hipersensibilizare (care nu este severă)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 0,6%)		
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie/Parosmie; Neuropatie periferică senzitivă (G3/4: 0,6%)	Amețeli	
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală; Conjunctivită	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Tulburări acustice și vestibulare		Tulburări ale 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 fluide; Edeme		
Investigații diagnostice		Creștere în greutate	

- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 3,6%)	Infecție neutropenică	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)		Dureri de tip neoplazic (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			Hipersensibilizare
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 12,0%)		
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie/Parosmie (G3/4: 0,4%); Neuropatie periferică senzitivă (G3/4: 1,2%)	Amețeli (G3/4: 2,0%); Neuropatie periferică motorie (G3/4: 0,4%)	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală	Conjunctivită
Tulburări acustice și vestibulare	Tulburări ale 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; Exfoliere cutanată	
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 fluide (G3/4: 1,2%); Edeme (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 de leucemie mieloidă acută și sindrom mielodisplazic atribuite docetaxelului, atunci 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. A fost raportată coagulare intravasculară diseminată (CID), deseori asociată cu sepsis sau insuficiență multiplă de organ.

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 tranzitorie a conștienței. Aceste reacții apar uneori în timpul perfuzării medicamentului.

Tulburări oculare

Au fost raportate cazuri foarte rare de tulburări de vedere tranzitorii (flash-uri, fosfene, scotoame) care apar tipic în timpul perfuziei intravenoase a medicamentului și în asociere cu reacțiile de hipersensibilitate. Acestea au fost reversibile la întreruperea definitivă a perfuziei intravenoase. Au fost raportate cazuri rare de lăcrimare cu sau fără conjunctivită, în urma obstrucției canalului nazo-lacrimonar, care determină secreție lacrimală excesivă. La pacienții tratați cu docetaxel, s-a raportat edem macular cistoid (EM cistoid).

Tulburări acustice și vestibulare

Au fost raportate cazuri rare de ototoxicitate, tulburări ale auzului 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 și cazuri de pneumonie/pneumonită interstițială, boală pulmonară interstițială, fibroză pulmonară și insuficiență respiratorie, uneori letale. 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 gastro-intestinale, perforație gastro-intestinală, 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

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

Tulburări renale și ale căilor urinare

Au fost raportate afectarea funcției renale și insuficiență renală. La aproximativ 20% din aceste cazuri nu au existat factori de risc pentru insuficiență renală acută, precum asocierea cu medicamente nefrotoxice și tulburări gastro-intestinale.

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.

Tulburări metabolice și de nutriție

Au fost raportate cazuri de hiponatremie, asociate mai ales cu deshidratarea, vărsăturile și pneumonia.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**.

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 posibile ale supradozajului sunt supresia măduvei osoase, neurotoxicitate periferică și inflamații ale mucoaselor. 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: agenți antineoplazici, taxani, codul ATC: L01CD 02

Mecanism de acțiune

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.

Efecte farmacodinamice

S-a observat că docetaxelul este citotoxic *in vitro* împotriva unor variate linii celulare tumorale murine și umane, precum și asupra unor celule proaspăt excizate din tumori umane, în studiile clonogenice. Docetaxelul atinge concentrații intracelulare mari, cu un timp de reținere prelungit. În plus, s-a observat că docetaxelul este activ pe anumite linii celulare, dar nu pe toate, cu exprimare în exces a 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 metastazelor avansate, murine și umane.

Eficacitate și siguranță clinică

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 deschis, randomizat, susțin utilizarea docetaxel pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer mamar operabil cu ganglioni pozitivi și SPK $\geq 80\%$, cu vârste între 18 și 70 ani. După stratificarea în funcție de numărul de ganglioni limfatici pozitivi (1-3, 4+), 1491 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie docetaxel 75 mg/m² la 1 oră după doxorubicină 50 mg/m² și ciclofosfamidă 500 mg/m² (brațul TAC), fie doxorubicină 50 mg/m², urmată de fluorouracil 500 mg/m² și ciclofosfamidă 500 mg/m² (brațul FAC). Ambele regimuri s-au administrat o dată la 3 săptămâni, 6 cicluri. Docetaxel a fost administrat în perfuzie intravenoasă cu durată 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 pacienții care au avut neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție). Pacienții din brațul TAC au primit profilaxie antibiotică cu ciprofloxacină 500 mg oral, de două ori pe zi, timp de 10 zile, începând cu ziua 5 a fiecărui ciclu sau echivalent. În ambele brațe, după ultimul ciclu de chimioterapie, pacienții cu receptori estrogenici și/sau progesteronici pozitivi au primit tamoxifen 20 mg/zi, timp de 5 ani. Radioterapia adjuvantă a fost prescrisă în funcție de ghidurile în vigoare în instituțiile respective, la 69% din pacienții care au primit TAC și la 72% din pacienții care au primit FAC. Au fost realizate două analize interimare și o analiză finală. Prima analiză interimară a fost planificată la 3 ani după data la care s-a realizat jumătate din înrolarea în studiu. A doua analiză interimară a fost făcută după ce au fost înregistrate global 400 de evenimente SFB, ceea ce a condus la o perioadă de urmărire cu mediana de 55 de luni. Analiza finală a fost realizată atunci când toți pacienții au atins vizita din al 10-lea an de urmărire (cu excepția cazului în care au avut un eveniment SFB sau au fost

pierduți din urmărire înainte de această vizită). Supraviețuirea fără semne de boală (SFB) a fost obiectivul principal de evaluare a eficacității, iar supraviețuirea globală (SG) a fost obiectivul secundar de evaluare a eficacității.

S-a realizat o analiză finală cu o perioadă de urmărire cu mediana efectivă de 96 de luni. S-a demonstrat o supraviețuire fără semne de boală semnificativ mai mare la paciențele care au primit TAC, față de cele care au primit FAC. Incidența recăderilor după 10 ani a fost redusă la paciențele care au primit TAC, față de cele care au primit FAC (39% față de 45%), adică o reducere a riscului absolut cu 6% ($p = 0,0043$). De asemenea, supraviețuirea globală după 10 ani a fost crescută semnificativ în cazul TAC, față de FAC (76% față de 69%), adică o reducere absolută a riscului de deces cu 7% ($p = 0,002$). Doarece beneficiul observat la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost semnificativ statistic privind SFB și SG, raportul pozitiv beneficiu/risc al TAC la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost demonstrat în întregime în cadrul analizei finale.

În general, rezultatele studiului demonstrează un raport pozitiv beneficiu/risc al TAC comparativ cu FAC.

Subseturile de paciente tratate cu TAC au fost analizate din punct de vedere al factorilor majori de prognostic, definiți prospectiv:

		Supraviețuire fără semne de boală			Supraviețuire totală		
Subset de paciente	Număr de paciente	Risc relativ*	ÎI 95%	p =	Risc relativ*	ÎI 95%	p =
Nr. de ganglioni pozitivi							
Total	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,586-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*un risc relativ sub 1 indică faptul că TAC se asociază cu o mai mare supraviețuire fără semne de boală și supraviețuire totală comparativ cu FAC.

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 ciclofosamidă 500 mg/m² (539 paciente în brațul TAC), sau doxorubicină 50 mg/m² urmată de fluorouracil 500 mg/m² și ciclofosamidă 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 paciențele care au primit profilaxie primară cu G-CSF (vezi pct. 4.8). În ambele brațe de tratament, după ultimul ciclu de chimioterapie, paciențele 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 paciențele care au primit tratament cu TAC și 51,2% dintre paciențele care au primit tratament cu FAC.

Au fost efectuate o analiză primară și o analiză actualizată. Analiza primară a fost efectuată atunci când toți pacienții aveau o durată a perioadei de urmărire mai mare de 5 ani (durata mediană a perioadei de urmărire de 77 luni). Analiza actualizată a fost efectuată atunci când toți pacienții au ajuns la vizita din al 10-lea an al perioadei de urmărire (durata mediană a perioadei de urmărire de 10 ani și 5 luni) (cu excepția cazului în care au prezentat supraviețuire fără semne de boală sau au fost pierduți anterior din urmărire). Supraviețuirea fără semne de boală (SFB) a fost criteriul principal de evaluare a eficacității, iar supraviețuirea globală (SG) a fost criteriul secundar de evaluare a eficacității.

După perioada de urmărire cu durata mediană de 77 luni, s-a demonstrat supraviețuirea fără semne 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), $p = 0,01$). După perioada de urmărire cu durata mediană de 10 ani și 5 luni, pacienții tratați cu TAC au prezentat o scădere cu 16,5% a riscului de recidivă, comparativ cu pacienții tratați cu FAC (risc relativ = 0,84, ÎI 95% (0,65-1,08), $p=0,1646$). Datele privind SFB nu au fost semnificative statistic, dar s-au asociat totuși cu o tendință pozitivă în favoarea TAC.

După perioada de urmărire cu durata mediană de 77 luni, supraviețuirea globală (SG) a fost mai mare în brațul TAC, pacientele tratate cu TAC având o scădere 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 SG nu a fost semnificativ diferită între cele 2 grupuri.

După perioada de urmărire cu durata mediană de 10 ani și 5 luni, pacienții tratați cu TAC au prezentat o scădere cu 9% a riscului de deces, comparativ cu pacienții tratați cu FAC (risc relativ = 0,91, ÎI 95% (0,63-1,32).

Rata de supraviețuire după o perioadă de urmărire de 8 ani a fost de 93,7% în brațul TAC și de 91,4% în brațul FAC, iar după o perioadă de urmărire de 10 ani a fost de 91,3% în brațul TAC și de 89% în brațul FAC.

Raportul beneficiu/risc pozitiv pentru TAC, comparativ cu FAC a rămas nemodificat.

Subseturile de pacienți tratați cu TAC au fost analizate în analiza primară (după o perioadă mediană de urmărire de 77 luni) 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 fără semne 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

Subset pacientă	Număr de paciente în grupul TAC	Supraviețuire fără semne de boală	
		Risc relativ*	ÎÎ 95%
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-menopauză	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 fără semne de boală mai mare comparativ cu FAC.

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

	TAC	FAC	Risc relativ (TAC/FAC)	
Subgrupuri	(n=539)	(n=521)	(ÎÎ 95%)	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

ÎÎ = 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 recomandat, de 100 mg/m² administrate o dată la 3 săptămâni, au inclus un total de 326 paciente cu cancer mamar metastazat cu eșec la terapia cu agenți alchilanți, respectiv 392 paciente cu cancer mamar metastazat cu eșec la terapia cu antracicline.

La pacientele cu eșec la terapia cu agenți alchilanți, docetaxelul (75 mg/m² o dată la 3 săptămâni) a fost comparat cu doxorubicina. Docetaxelul a crescut rata de răspuns (52% față de 37%, p = 0,01) și a scăzut timpul de răspuns (12 săptămâni față de 23 săptămâni, p = 0,007), fără a modifica 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). Trei dintre pacientele tratate cu docetaxel (2%) au întrerupt definitiv tratamentul datorită retenției de lichide, în comparație cu 15 paciente tratate cu doxorubicină (9%), care au întrerupt definitiv tratamentul datorită toxicității cardiace (trei cazuri de insuficiență cardiacă congestivă letală).

La pacientele cu eșec la terapia cu antracicline, docetaxelul a fost comparat cu asocierea mitomicină C și vinblastină (12 mg/m² o dată la 6 săptămâni și 6 mg/m² o dată la 3 săptămâni). Docetaxelul crește rata de răspuns (33% față de 12%, p < 0,0001), prelungește 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 studii de fază III, profilul de siguranță al docetaxelului a fost în concordanță cu cel observat în studiile de faza II (vezi pct. 4.8).

S-a efectuat un studiu deschis, multicentric, randomizat, de fază III, pentru a compara docetaxel în monoterapie cu paclitaxel, în tratamentul cancerului mamar avansat, la pacienți a căror terapie anterioară a inclus o antraciclina. Un total de 449 pacienți au fost randomizate pentru a primi fie docetaxel în monoterapie 100 mg/m², în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, fie paclitaxel 175 mg/m², în perfuzie intravenoasă 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 median până la progresie (24,6 săptămâni față de 15,6 săptămâni; $p < 0,01$) și supraviețuirea mediană (15,3 luni față de 12,7 luni; $p = 0,03$).

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

Docetaxel în asociere cu doxorubicină

Un studiu amplu, randomizat, comparativ de fază III, care a cuprins 429 pacienți cu cancer mamar metastazat netratat anterior, a fost realizat cu doxorubicină (50 mg/m²) în asociere cu docetaxel (75 mg/m²) (brațul AT) comparativ cu doxorubicină (60 mg/m²) în asociere cu ciclofosamidă (600 mg/m²) (brațul 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 brațul AT comparativ cu brațul AC ($p = 0,0138$). TPP median a fost 37,3 săptămâni (Î 95%: 33,4-42,1) în brațul AT și 31,9 săptămâni (Î 95%: 27,4-36,0) în brațul AC.
- Rata de răspuns global (RRG) a fost semnificativ mai mare în brațul AT comparativ cu brațul AC ($p = 0,009$). RRG a fost de 59,3% (Î 95%: 52,8-65,9) în brațul AT comparativ cu 46,5% (Î 95%: 39,8-53,2) în brațul AC.

În acest studiu, în brațul 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 a durerii (2,8% față de 0%), comparativ cu brațul AC. Pe de altă parte, în brațul AC a existat o incidență crescută a anemiei severe (15,8% față de 8,5%) comparativ cu brațul AT și, în plus, o incidență crescută a toxicității cardiace severe: insuficiență cardiacă congestivă (3,8% față de 2,8%), scădere absolută a FEVS $\geq 20\%$ (13,1% față de 6,1%), scădere absolută a FEVS $\geq 30\%$ (6,2% față de 1,1%). Decesul datorită reacțiilor adverse a survenit la 1 pacient din brațul AT (insuficiență cardiacă congestivă) și la 4 pacienți din brațul AC (1 prin șoc septic și 3 prin insuficiență cardiacă congestivă).

În ambele brațe, calitatea vieții, măsurată prin chestionarul EORTC, a fost comparabilă și stabilă în timpul tratamentului și ulterior.

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 pacienți au fost randomizate pentru a primi docetaxel (100 mg/m²), cu sau fără trastuzumab, dintre care 60% pacienți au primit anterior chimioterapie adjuvantă pe bază de antraciclina. Docetaxel plus trastuzumab a fost eficient la pacienți, indiferent dacă au primit sau nu terapie adjuvantă cu antraciclina. 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 (HISF). 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 HISF. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Parametru	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Rata de răspuns (95% ÎI 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata mediană a răspunsului (luni) (ÎI 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
TPP median (luni) (ÎI 95%)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Supraviețuirea mediană (luni) (ÎI 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 analiză (în intenția de tratament)

² Supraviețuirea mediană estimată

Docetaxel în asociere cu capecitabină

Datele unui studiu de fază III, multicentric, randomizat, susțin utilizarea docetaxel în asociere cu capecitabină în tratamentul pacienților cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul terapiei citotoxice care a inclus o antraciclina. În acest studiu, 255 pacienți au fost randomizate pentru tratament cu docetaxel (75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, la 3 fiecare 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 în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, o dată la 3 săptămâni). Supraviețuirea a fost superioară în brațul docetaxel + capecitabină (p = 0,0126). Supraviețuirea mediană a fost de 442 zile (docetaxel + capecitabină) față de 352 zile (docetaxel în monoterapie). Ratele globale de răspuns obiectiv în toată populația randomizată (evaluarea investigatorului) a fost de 41,6% (docetaxel + capecitabină) față de 29,7% (docetaxel în monoterapie); p = 0,0058. Timpul până la progresia bolii fost superior în brațul docetaxel + capecitabină (p < 0,0001). Timpul median până la progresie a fost de 186 zile (docetaxel + capecitabină) față de 128 zile (docetaxel în monoterapie).

Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

Pacienți tratați anterior cu chimioterapie, cu sau fără radioterapie

Într-un studiu de fază III, care a cuprins pacienți tratați anterior, timpul până la progresie (12,3 săptămâni față de 7 săptămâni) a fost semnificativ mai lung pentru docetaxel în doză de 75 mg/m² comparativ cu Cea mai Bună Terapie de Susținere. Supraviețuirea la 1 an a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă în brațul cu docetaxel (40%) față de CBTS (16%). La pacienții tratați cu docetaxel 75 mg/m² s-a redus necesarul de analgezice opioide (p < 0,01), analgezice non-opioide (p < 0,01), alte medicamente pentru boală (p = 0,06) și de radioterapie (p < 0,01) comparativ cu 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 CBPADCM nerezecabil, stadiul IIIB sau IV, cu SPK de 70% sau peste și care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune, au fost randomizați pentru docetaxel (T) 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă 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 în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră în asociere cu carboplatină (ASC 6 mg/ml.minut) timp de 30-60 minute o dată la 3 săptămâni, sau vinorelbina (V) 25 mg/m² administrată în 6-10 minute în zilele 1, 8, 15, 22, urmată de cisplatină 100 mg/m² administrată în zilele 1 ale ciclurilor o dată la 4 săptămâni (VCis).

Datele despre supraviețuire, timpul median până la progresie și ratele de răspuns pentru două din brațele studiului sunt prezentate în tabelul următor:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analiză statistică
Supraviețuirea globală (Obiectivul final principal): Supraviețuirea mediană (luni)	11,3	10,1	Risc relativ: 1,122 [Î 97,2%: 0,937; 1,342]*
Supraviețuirea la 1 an (%)	46	41	Diferență de tratament: 5,4% [Î 95%: -1,1; 12,0]
Supraviețuirea la 2 ani (%)	21	14	Diferență de tratament: 6,2% [Î 95%: 0,2; 12,3]
Timpul median până la progresie (săptămâni):	22,0	23,0	Risc relativ: 1,032 [Î 95%: 0,876; 1,216]
Rata de răspuns global (%):	31,6	24,5	Diferență de tratament: 7,1% [Î 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 indicelui de performanță Karnofsky. Rezultatele pentru aceste obiective finale au susținut rezultatele pentru obiectivele finale principale.

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

Cancer de prostată

Siguranța și eficacitatea docetaxel 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. Un total de 1006 pacienți cu SPK ≥ 60 au fost randomizați în următoarele grupuri:

- Docetaxel 75 mg/m², o dată la 3 săptămâni, 10 cicluri.
- Docetaxel 30 mg/m², administrat săptămânal în primele 5 săptămâni dintr-un ciclu de 6 săptămâni, 5 cicluri.
- Mitoxantronă 12 mg/m², o dată la 3 săptămâni, 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 globală semnificativ mai lungă decât cei tratați cu mitoxantronă. Prolungirea supraviețuirii observată în grupul care a primit docetaxel săptămânal, nu a fost semnificativă statistic față de grupul martor cu mitoxantronă. Obiectivele finale privind eficacitatea pentru brațul cu docetaxel față de brațul martor, 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 mediană (luni)	18,9	17,4	16,5
Î 95%	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Risc relativ	0,761	0,912	--
Î 95%	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
valoare p †*	0,0094	0,3624	--
Număr de pacienți	291	282	300
Rata de răspuns a ASP** (%)	45,4	47,9	31,7
Î 95%	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
valoare p *	0,0005	<0,0001	--

Obiectiv final	Docetaxel o dată la 3 săptămâni	Docetaxel în fiecare săptămână	Mitoxantronă o dată la 3 săptămâni
Număr de pacienți	153	154	157
Rata de răspuns a durerii (%)	34,6	31,2	21,7
ÎÎ 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
Rata de răspuns a tumorii (%)	12,1	8,2	6,6
ÎÎ 95%	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
valoare p*	0,1112	0,5853	--

† Test log rank stratificat

*Minim pentru semnificație statistic = 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 beneficieze de docetaxel 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, deschis, randomizat, pentru a se evalua siguranța și eficacitatea docetaxel în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastro-esofagiene, care nu au primit chimioterapie anterioară pentru boala metastatică. Un total de 445 pacienți cu SPK > 70 au fost tratați fie cu docetaxel (T) (75 mg/m² în ziua 1) în asociere cu cisplatină (C) (75 mg/m² în ziua 1) și 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² și zi, timp de 5 zile) sau cisplatină (100 mg/m² în ziua 1) și 5-fluorouracil (1000 mg/m² și zi, timp de 5 zile). Durata unui ciclu de tratament a fost de 3 săptămâni pentru brațul TCF și de 4 săptămâni pentru brațul CF. Numărul median de cicluri administrate unui pacient a fost de 6 (interval de 1-16) pentru brațul TCF, comparativ cu 4 (interval de 1-12) pentru brațul CF. Timpul până la progresie (TPP) a fost obiectivul final principal. Reducerea riscului de progresie a fost de 32,1% și a fost asociat cu un TPP semnificativ mai lung (p = 0,0004) în favoarea brațului TCF. Supraviețuirea globală a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă (p = 0,0201) în favoarea brațului TCF, cu o reducere a riscului de mortalitate de 22,7%. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Eficacitatea docetaxelului în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric

Obiectiv final	TCF n = 221	CF n = 224
TPP median (luni)	5,6	3,7
(ÎÎ 95%)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Risc relativ	1,473	
(ÎÎ 95%)	(1,189-1,825)	
*valoare p	0,0004	
Supraviețuire mediană (luni)	9,2	8,6
(ÎÎ 95%)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
Estimat la 2 ani (%)	18,4	8,8
Risc relativ	1,293	
(ÎÎ 95%)	(1,041-1,606)	
*valoare p	0,0201	
Rata 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 brațul TCF comparativ cu brațul CF.

O analiză actualizată a supraviețuirii efectuată cu o durată mediană de urmărire de 41,6 luni, nu a mai arătat o diferență semnificativă statistic, 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 brațului 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 au avut un timp mai lung până la agravarea definitivă a indicelui de performanță Karnofsky ($p = 0,0088$) comparativ cu pacienții tratați cu CF.

Cancer al capului și gâtului

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)
Siguranța și eficacitatea docetaxelului pentru tratamentul de inducție la pacienți cu carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului (CCSCG) au fost evaluate într-un studiu clinic de fază III, randomizat, deschis, multicentric (TAX 323). În acest studiu, 358 pacienți cu CCSCG avansat local, inoperabil cu status de performanță WHO 0 sau 1, au fost randomizați într-unul dintre cele două brațe de tratament. Pacienții din brațul cu docetaxel au primit docetaxel (T) 75 mg/m² urmat de cisplatină 75 mg/m² urmată de 5-fluorouracil 750 mg/m² pe zi în perfuzie intravenoasă continuă timp de 5 zile. Această schemă de tratament a fost administrată 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 în vigoare timp de 7 săptămâni (TPF/RT). Pacienții din brațul de comparație au primit cisplatină (P) 100 mg/m², urmată de 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² pe zi timp de 5 zile. Această schemă a fost administrată 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 în vigoare timp de 7 săptămâni (TPF/RT). Radioterapia locoregională s-a efectuat în formă 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 de minim 6 ore între ședințe, 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 brațul de tratament TPF au primit profilaxie antibiotică cu ciprofloxacina 500 mg de două ori pe zi, 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 brațul de tratament cu TPF comparativ cu PF, $p = 0,0042$ (SFP mediană: 11,4 luni versus 8,3 luni) cu un timp de supraveghere median global de 33,7 luni. De asemenea, supraviețuirea mediană globală a fost semnificativ mai mare în favoarea brațului TPF comparativ cu PF (SG mediană: 18,6 luni versus 14,5 luni) cu o scădere a mortalității de 28%, $p = 0,0128$. Rezultatele în ceea ce privește eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Eficacitatea docetaxelului în tratamentul de inducție la pacienți cu CCSCG avansat local, inoperabil
(Analiză în intenție de tratament)

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

Riscul relativ sub 1 favorizează docetaxel + cisplatină + 5-FU

* Model Cox (ajustare pentru localizarea primară a tumorii, stadii clinice T, 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).

Ciclurile s-au repetat la fiecare 3 săptămâni, de câte 3 ori. Toți pacienții care nu au avut boală Parametrii de beneficiu clinic ai scalei de evaluare a stării fizice PSS-HN, specifice cancerului capului și gâtului, care sunt măsurarea inteligibilității vorbirii, abilitatea de a mânca în public și de a se alimenta normal, au fost semnificativ în favoarea TFP comparativ cu PF.

Timpul median până la prima deteriorare a stării fizice conform scalei WHO a fost semnificativ mai mare în brațul de tratament cu TPF comparativ cu brațul de tratament 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 (TAX 324)

Siguranța și eficacitatea docetaxelului în tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase, avansat local, al capului și gâtului (CCSCG) au fost evaluate într-un studiu de fază III, randomizat, multicentric, deschis (TAX 324). În acest studiu, 501 pacienți cu CCSCG avansat local și cu status de performanță WHO 0 sau 1, au fost randomizați într-unul din cele două brațe. Populația studiului a inclus pacienți cu tumoră tehnic nerezecabilă, pacienți cu probabilitate mică de tratament chirurgical și pacienți la care se țintește păstrarea organului. Evaluarea eficacității și siguranței s-a făcut numai pe baza criteriilor finale de supraviețuire, iar succesul păstrării organului nu a fost luat în considerare în mod oficial. Pacienții din brațul cu docetaxel au primit docetaxel (T) 75 mg/m² în

perfuzie intravenoasă din ziua 1, urmată de cisplatină (P) 100 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² și zi, în 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 brațul cu comparator au primit cisplatină (P) 100 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 30-minute până la trei ore în ziua 1, urmată de perfuzie intravenoasă continuă de 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² și 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 brațe 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 la ziua 56 ale ultimului ciclu). În timpul radioterapiei, s-a administrat carboplatină (ASC 1,5) în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, maxim 7 doze. Radioterapia a fost aplicată cu echipament de megavoltaj cu fracționare o dată pe zi (2 Gy pe zi și săptămână timp de 7 săptămâni, în doză totală de 70-72 Gy). Tratamentul chirurgical la nivelul localizării principale a bolii și/sau la nivelul gâtului a putut fi luată în considerare la orice moment după încheierea CRT. Toți pacienții din brațul cu docetaxel au primit antibioterapie profilactică. Obiectivul principal de evaluare a eficacității în acest studiu, supraviețuirea globală (SG) a fost semnificativ mai mare (test log rank, $p = 0,0058$) în cazul schemei de tratament cu docetaxel, comparativ cu PF (SG mediană 70,6 versus 30,1 luni respectiv), cu reducerea riscului de mortalitate cu 30% comparativ cu PF (risc relativ (RR) = 0,70, interval de încredere (Î) 95% = 0,54-0,90), cu timp median de urmărire de 41,9 luni. Obiectivul secundar de evaluare a eficacității, SFP (35,5 luni pentru TPF și 13,1 pentru PF). De asemenea, aceasta a fost semnificativă statistic pentru RR de 0,71 Î 95% 0,56-0,90; test log rank $p = 0,004$. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Eficacitatea docetaxelului în tratamentul de inducție al pacienților cu CCSCG avansat local (analiză în intenție-de-tratament)

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

Un risc relativ 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 aplicabil

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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 plasmatică pentru fazele α , β și γ de 4 minute, 36 minute, respectiv 11,1 ore. Faza tardivă se datorează, parțial, unui eflux relativ lent al docetaxelului din compartimentul periferic.

Distribuție

După administrarea unei doze de 100 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, s-a realizat o medie a concentrației plasmatice maxime de 3,7 μ g/ml, cu ASC de 4,6 ore• μ g/ml. Valorile medii ale clearance-ului total și volumului relativ de distribuție la starea de echilibru au fost 21 l/oră și m², respectiv 113 l. Variațiile interindividuale ale clearance-ului total au fost de aproximativ 50%. Docetaxelul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de peste 95%.

Eliminare

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 la grupul esteric terț-butil, timp 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 perfuzia intravenoasă, sub forma unui metabolit principal inactiv, 3 metaboliți inactivi minori și foarte mici cantități de medicament neschimbat.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă și sex

Analiza 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.

Insuficiență hepatică

La un număr mic de pacienți (n = 23) cu rezultate ale analizelor biochimice sugerând insuficiența hepatică ușoară până la moderată (ASAT și ALAT $\geq$ 1,5 ori față de limita superioară a valorilor normale, asociat cu fosfataza alcalină $\geq$ 2,5 ori față de limita superioară a valorilor normale), clearance-ul total a fost redus în medie, cu 27% (vezi pct. 4.2).

Retenție de lichide

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

Tratament asociat

Doxorubicină

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

Capecitabină

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.

Cisplatină

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

Cisplatină și 5-fluorouracil

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

Prednison și dexametazonă

Efectul prednisonului asupra farmacocineticii docetaxelului administrat cu premedicație standard cu dexametazonă a fost studiat la 42 pacienți.

Prednison

Nu s-a observat un 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 celulele CHO-K1, precum și *in vivo* în testul micronucleilor la șoarece. Cu toate acestea, nu s-a dovedit mutagen în testul Ames și în 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

Etanol anhidru
Polisorbat 80
Acid citric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis

12 luni.

După deschiderea flaconului

Fiecare flacon este pentru o singură utilizare și trebuie folosit imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

După adăugarea în punga de perfuzie

Din punct de vedere microbiologic, diluția trebuie să fie făcută în condiții controlate și aseptice, iar medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

După adăugarea în punga de perfuzie non-PVC, după recomandări, soluția perfuzabilă cu docetaxel, dacă este păstrată sub 25°C, este stabilă pentru 6 ore. Aceasta trebuie utilizată în decurs de 6 ore (incluzând o oră de administrare perfuzabilă intravenoasă).

În plus, stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării a soluției perfuzabile pregătite conform recomandărilor, a fost demonstrată pentru pungile non-PVC până la 48 de ore, în cazul păstrării la temperaturi între 2°C și 8°C.

Docetaxel soluție perfuzabilă este suprasaturat, de aceea poate cristaliza în timp. Dacă apar cristale, soluția nu trebuie folosită și trebuie aruncată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de Tip I a 10 ml cu dop din cauciuc bromobutlic și sigiliu din aluminiu și capac din plastic tip flip-off, conținând 4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu 1 flacon sau cu 5 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie disponibile pe piață.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Docetaxel Mylan este un medicament antineoplazic și, ca și în cazul altor compuși potențial toxici, trebuie ca manipularea și prepararea soluției de Docetaxel Mylan să se facă cu precauție. Se recomandă folosirea mănușilor.

Dacă Docetaxel Mylan concentrat sau soluție perfuzabilă, ajung în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun.

Dacă Docetaxel Mylan concentrat sau soluție perfuzabilă, ajung în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu multă apă.

Prepararea pentru administrare intravenoasă

Prepararea soluției perfuzabile

Pentru obținerea dozei necesare unui pacient, poate fi necesar mai mult decât un flacon.

Pe baza dozei necesare respectivului pacient, exprimată în mg, se extrage printr-o tehnică aseptică volumul de concentrat pentru soluție care conține docetaxel 20 mg/ml, cu ajutorul unei seringi gradate cu ac atașat de 21G, din numărul corespunzător de flacoane. De exemplu, o doză de 140 mg docetaxel necesită 7 ml docetaxel concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Se injectează volumul necesar de concentrat pentru soluție perfuzabilă într-o pungă sau flacon de perfuzie de 250 ml, conținând fie soluție de glucoză 5%, fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Dacă este necesară o doză de docetaxel mai mare de 190 mg, se utilizează un volum mai mare de glucoză sau de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), astfel încât să nu se depășească concentrația de docetaxel de 0,74 mg/ml soluție perfuzabilă.

Se agită manual punga sau flaconul de perfuzie, prin mișcări de rotație.

Soluția perfuzabilă trebuie administrată în decurs de 6 ore de la preparare, incluzând o oră de perfuzare, la temperatură sub 25°C și în condiții obișnuite de luminozitate.

Similar tuturor medicamentelor pentru administrare parenterală, Docetaxel Mylan concentrat pentru soluție perfuzabilă sau soluția diluată pentru perfuzie trebuie verificate vizual înainte de utilizare, iar soluțiile care conțin precipitat trebuie aruncate.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Franța

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/748/003 - 1 flacon
EU/1/11/748/004 - 5 flacoane

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31 Ianuarie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest produs sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Docetaxel Mylan 200 mg/ 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține docetaxel (anhidru) 20 mg.
Un flacon de 10 ml de concentrat conține docetaxel 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține etanol anhidru 395 mg.

Un flacon a 10 ml de concentrat conține etanol anhidru 3.95 g.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Concentratul este de culoare galben pal până la galben-maroniu.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer mamar

Docetaxel Mylan 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).

Docetaxel Mylan 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.

Docetaxel Mylan 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 antraciclina sau un agent alchilant.

Docetaxel Mylan 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.

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

Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

Docetaxel Mylan este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei sau înainte de aceasta.

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

Cancer de prostată

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

Adenocarcinom gastric

Docetaxel Mylan 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 Mylan în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil este indicat pentru tratament de inducție la pacienți cu carcinom cu celule scuamoase, al capului și gâtului, avansat local.

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).

Doze recomandate

Pentru cancerul mamar, cancerul bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, cancerul gastric și cancerul capului și gâtului, începând cu o zi înainte de administrarea docetaxelului, dacă nu există contraindicații (vezi pct. 4.4), se poate utiliza o premedicație cu un glucocorticoid pe cale orală, cum este dexametazona 16 mg pe zi (de exemplu 8 mg de 2 ori pe zi), timp de 3 zile. 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 dexametazonă pe cale orală, 8 mg, la 12 ore, 3 ore și 1 oră înainte de perfuzia intravenoasă cu docetaxel (vezi pct. 4.4).

Docetaxelul se administrează în perfuzie intravenoasă 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) (vezi, de asemenea, Ajustarea dozelor în timpul tratamentului).

Pentru tratamentul pacienților 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 intravenoasă inițială cu docetaxel a început în ziua imediat următoare primei doze de trastuzumab. Dozele următoare de docetaxel au fost

administrare imediat după terminarea perfuziei intravenoase cu trastuzumab, dacă doza precedentă de trastuzumab a fost bine tolerată. Pentru doze și mod de administrare ale trastuzumab, vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab.

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

Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

La pacienții cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, netratați anterior cu chimioterapie, regimul de doze recomandat este docetaxel 75 mg/m², urmat imediat de cisplatină 75 mg/m² timp de 30-60 minute. Pentru tratamentul după eșec al 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 în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 până la 3 ore (ambele numai în prima zi), urmate de 5-fluorouracil 750 mg/m² pe zi, administrat în perfuzie intravenoasă continuă cu durată de 24 ore, timp de 5 zile, începând de la sfârșitul perfuziei intravenoase 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 (vezi, de asemenea, Ajustarea dozelor în timpul tratamentului).

Cancer al capului și gâtului

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

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)
Pentru tratamentul de inducție al carcinomului cu celule scuamoase, avansat local, inoperabil, al capului și gâtului (CCSCG), doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m² timp de 1 oră, în prima zi, urmate de 5-fluorouracil în perfuzie intravenoasă continuă cu 750 mg/m² și 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 (TAX 324)
Pentru tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase, avansat local (tehnic nerezecabil, tratament chirurgical puțin probabil și ținând păstrarea organului), al capului și gâtului (CCSCG), doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră în ziua 1, urmată de cisplatină 100 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil 1000 mg/m² și zi, în perfuzie intravenoasă continuă din ziua 1 până în ziua 4. Această schemă terapeutică 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, vezi rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

Aspecte generale

Docetaxelul trebuie administrat când numărul neutrofilelor este $\geq 1500/\text{mm}^3$.

La pacienții care în timpul tratamentului cu docetaxel au avut neutropenie febrilă, număr de neutrofile $< 500/\text{mm}^3$ 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/m^2 la 75 mg/m^2 și/sau de la 75 la 60 mg/m^2 . Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacții la doza de 60 mg/m^2 , tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

Tratament adjuvant pentru cancerul mamar

Trebuie luată în considerare profilaxia primară cu G-CSF în cazul pacienților 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/m^2 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/m^2 .

În asociere cu cisplatină

La pacienții cărora li se stabilește doza inițială de docetaxel de 75 mg/m^2 în asociere cu cisplatină și a căror valoare minimă a numărului de trombocite în timpul ciclului anterior de tratament este de $< 25000/\text{mm}^3$, la pacienții care au avut neutropenie febrilă sau la pacienții cu fenomene toxice non-hematologice grave, doza de docetaxel în ciclurile următoare trebuie redusă la 65 mg/m^2 . Pentru ajustarea dozelor de cisplatină, vezi rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

În asociere cu capecitabină

- Pentru ajustarea dozelor de capecitabină, vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.
- La pacienții care dezvoltă pentru prima dată toxicitate de grad 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 grad 2 sau pentru prima oară toxicitate de grad 3, în orice moment al ciclului terapeutic, tratamentul se amână până la reducerea toxicității la gradul 0-1 și apoi se reia cu docetaxel 55 mg/m^2 .
- Pentru orice altă toxicitate dezvoltată ulterior sau pentru orice toxicitate de grad 4, tratamentul cu docetaxel se întrerupe definitiv.

Pentru ajustarea dozelor de trastuzumab, vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab.

În 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/m^2 . Dacă survin episoade ulterioare de neutropenie complicată, doza de docetaxel trebuie redusă de la 60 la 45 mg/m^2 . În caz de trombocitopenie de grad 4, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m^2 . Pacienții nu trebuie retratați cu cicluri ulterioare de docetaxel până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare $> 1500/\text{mm}^3$, iar plachetele la o valoare $> 100000/\text{mm}^3$. Dacă aceste fenomene toxice persistă, tratamentul se întrerupe definitiv (vezi pct. 4.4).

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

Toxicitate	Ajustarea dozei
Diaree de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: se reduce apoi doza de docetaxel cu 20%.
Diaree de grad 4	Primul episod: se reduc dozele de docetaxel și 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă a tratamentului.
Stomatită/mucozită de grad 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 grad 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, vezi rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

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

Grupe speciale de pacienți

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 (ALAT și/sau ASAT) 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 ALAT și ASAT > 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 ALAT și/sau ASAT > 1,5 × LSVN asociat cu fosfatază alcalină > 2,5 × LSVN și bilirubină > 1 × 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.

Persoane vârstnice

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

În cazul asocierii cu capecitabină, la pacienții cu vârsta de 60 ani și peste, se recomandă o reducere a dozei inițiale de capecitabină de 75% (vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mm³.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul cancerului mamar și cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, o premedicație cu un glucocorticoid 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, oral, cu 12 ore, 3 ore și 1 oră înainte de administrarea perfuziei intravenoase cu 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 $\geq 1500/\text{mm}^3$ (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 ulterioare sau utilizarea măsurilor simptomatice adecvate (vezi pct. 4.2).

La pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (TCF), la cei 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 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 intravenoase. Reacțiile de hipersensibilitate pot să apară în decurs de câteva minute după începerea perfuziei intravenoase 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 cum sunt 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 efuziune pleurală, efuziune pericardică și ascită trebuie supravegheați cu atenție.

Tulburări respiratorii

Au fost raportate sindrom de detresă respiratorie acută, pneumonie/pneumonită interstițială, boală pulmonară interstițială, fibroză pulmonară și insuficiență respiratorie, care se pot asocia cu evoluție letală. La pacienții care au efectuat concomitent radioterapie, au fost raportate cazuri de pneumonită de iradiere.

Dacă se instalează simptome pulmonare noi sau cele existente se agravează, pacienții trebuie monitorizați cu atenție, evaluați prompt și tratați în mod adecvat. Se recomandă întreruperea terapiei cu docetaxel până când este stabilit diagnosticul. Aplicarea precoce a tratamentului de susținere poate ajuta la ameliorarea afecțiunii. Beneficiul reluării tratamentului cu docetaxel trebuie evaluat cu atenție.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții tratați cu docetaxel 100 mg/m² în monoterapie, cu creșteri atât ale transaminazelor (ALAT și/sau ASAT) de peste 1,5 ori mai mari decât LSVN, cât și creșteri ale fosfatazei alcaline de peste 2,5 ori mai mari decât LSVN, există un risc mai mare 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 mg/m², iar TFH trebuie efectuate la începutul și înainte de fiecare ciclu de tratament (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu bilirubinemie > LSVN și/sau ALAT și ASAT > 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 ALAT și/sau ASAT > 1,5 × LSVN, asociat cu fosfatază alcalină > 2,5 × LSVN și bilirubină > 1 × 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 funcție renală sever afectată, tratați cu docetaxel.

Sistem 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, ei trebuie să fie 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, vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab.

Tulburări oculare

La pacienții tratați cu docetaxel, s-a raportat edem macular cistoid (EM cistoid). Pacienții cu afectarea acuității vizuale trebuie să efectueze prompt un examen oftalmologic complet. În cazul în care se diagnostichează EM cistoid, trebuie oprit tratamentul cu docetaxel și trebuie inițiat tratamentul adecvat (vezi pct. 4.8).

Altele

În timpul tratamentului, trebuie luate măsuri contraceptive atât de către bărbați, cât și de către femei; pentru bărbați, măsurile contraceptive trebuie menținute timp de cel puțin 6 luni după terminarea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a docetaxelului cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, itraconazol, claritromicină, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină și voriconazol) (vezi pct. 4.5).

Precauții suplimentare pentru utilizare în tratamentul adjuvant al cancerului mamar

Neutropenia 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 gastro-intestinale

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

Insuficiența cardiacă congestivă (ICC)

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă în timpul tratamentului și în perioada de urmărire. La pacienții tratați cu regimul TAC pentru cancer mamar cu ganglioni pozitivi, s-a demonstrat că riscul de apariție a ICC este mai mare în timpul primului an după tratament (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Leucemia

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

Pacienți cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi

Deoarece beneficiul observat la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost semnificativ statistic privind supraviețuirea fără semne de boală (SFB) și supraviețuirea globală, raportul pozitiv beneficiu/risc al TAC la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost demonstrat în întregime în cadrul analizei finale. (vezi pct. 5.1).

Persoane vârstnice

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 333 pacienți tratați cu docetaxel, o dată la trei săptămâni, 209 pacienți aveau 65 ani sau peste și 68 pacienți aveau 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 65 ani sau peste, 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 75 ani sau peste, față de cei sub 65 ani.

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

Incidența evenimentelor adverse grave a fost mai mare la persoanele vârstnice 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 65 ani sau peste comparativ cu pacienții mai tineri.

Persoanele vârstnice tratate cu TCF trebuie supravegheate cu atenție.

Excipienți

Acest medicament conține etanol (alcool) 50% din volum, adică până la 0,395 g pe flacon, echivalent cu 10 ml bere sau 4 ml vin pe flacon.

Poate avea efecte nedorite la pacienții cu alcoolism.

Trebuie să fie luat în considerare la femeile gravide sau care alăptează, copii și grupurile populaționale cu risc înalt, așa cum sunt pacienții cu boală hepatică sau epilepsie.

Cantitatea de alcool conținută în acest medicament poate influența efectele altor medicamente.

Cantitatea de alcool conținută în acest medicament poate afecta capacitatea pacienților de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

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 citocromul P 450-3A (și astfel inhibă competitiv enzima), cum sunt ciclosporina, ketoconazolul și eritromicina. Ca rezultat, în cazul tratării concomitente a pacienților cu aceste medicamente, este necesară prudență, datorită riscului potențial de interacțiuni semnificative.

În cazul administrării concomitente cu inhibitori ai CYP3A4, poate crește apariția reacțiilor adverse la docetaxel, ca urmare a scăderii metabolizării. Dacă utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, itraconazol, claritromicină, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină și voriconazol) nu poate fi evitată, în timpul tratamentului cu un inhibitor puternic al CYP3A4 este necesară supravegherea clinică atentă și poate fi adecvată ajustarea dozei de docetaxel (vezi pct. 4.4). Într-un studiu de farmacocinetică, efectuat la 7 pacienți, administrarea concomitentă a docetaxelului cu inhibitorul puternic al CYP3A4, ketoconazolul a determinat scăderea semnificativă a clearance-ului docetaxelului, cu 49%.

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

Docetaxelul se leagă de proteinele plasmatice în proporție mare ($> 95\%$). Cu toate că posibilele interacțiuni *in vivo* ale docetaxelului cu alte medicamente administrate concomitent nu au fost studiate specific, interacțiunile *in vitro* cu medicamente care se leagă în proporție mare de proteine, cum sunt 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 influențează legarea de proteine a digitoxinei.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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 prezintă indicație fermă.

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

Alăptarea:

Docetaxelul este o substanță lipofilă, dar nu se cunoaște dacă aceasta se excretă în laptele uman. În consecință, din cauza posibilelor reacții adverse la sugari, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu docetaxel.

Contracepția la bărbați și femei

În timpul tratamentului, trebuie utilizată o metodă contraceptivă eficientă.

Fertilitatea

În studiile non-clinice, s-a observat că docetaxelul are 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 până la 6 luni după tratament și să ceară sfatul privind oportunitatea conservării spermei înainte de tratament.

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

Rezumatul profilului de siguranță pentru toate indicațiile

Reacțiile adverse posibil sau probabil legate de administrarea de docetaxel au fost obținute de la:

- 1312 și 121 pacienți care au primit docetaxel în monoterapie 100 mg/m², 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 care au primit 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 semnificative clinic, 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 semnificative clinic, 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 semnificative clinic, 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 semnificative clinic, 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 ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ 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 frecvent raportate reacții adverse ale docetaxel în monoterapie sunt: neutropenie (care a fost reversibilă și nu a fost cumulativă; durata mediană de atingere a valorii minime a fost de 7 zile, iar durata mediană a neutropeniei severe ($< 500/\text{mm}^3$) a fost de 7 zile), anemie, alopecie, greață, vărsături, stomatită, diaree și astenie. Severitatea reacțiilor adverse la 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 $\geq 10\%$. Față de docetaxel în monoterapie, în brațul cu trastuzumab în asociere s-a observat o creștere a incidenței EAG (40% față de 31%) și a EA de grad 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 (vezi 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 intravenoase cu docetaxel și au fost, de obicei, ușoare până la moderate. Cele mai frecvent raportate simptome au fost eritem facial tranzitoriu, erupții cutanate cu sau fără prurit, senzație de constricție toracică, durere lombară, dispnee și febră sau frisoane. Reacțiile severe au fost caracterizate 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 durere 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 la o săptămână după perfuzia intravenoasă cu docetaxel. Au fost raportate mai puțin frecvent simptome severe cum sunt erupțiile urmate de descuamare, care rareori au dus la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu docetaxel (vezi pct. 4.2 și 4.4). Afectările unghiale grave sunt caracterizate de hipo- sau hiperpigmentare și, uneori, 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, efuziunea pleurală, efuziunea pericardică, ascita și creșterea în greutate. Edemul periferic debutează de obicei la extremitățile declive și poate deveni generalizat cu o creștere în greutate de 3 kg sau peste. Retenția de lichide este cumulativă ca incidență și severitate (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul mamar la administrarea Docetaxel 100 mg/m² în monoterapie

Baza de date 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, letale în 1,7%)	Infecții asociate cu neutropenie 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	Hipersensibilizare (G3/4: 5,3%)		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă 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; Hemoragii	
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 intravenoase; Durere toracică de etiologie non-cardiacă (severă: 0,4%)	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (< 5%); Creșterea fosfatazei alcaline serice de G3/4 (< 4%); Creșterea ASAT de G3/4 (< 3%); Creșterea ALAT de G3/4 (< 2%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în cancerul mamar la administrarea Docetaxel 100 mg/m² în monoterapie

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: episoade de sângerare asociate cu trombocitopenie de grad 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 administrat în doză de 100 mg/m² în monoterapie. Aceste evenimente au fost reversibile 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 mediană cumulativă la întreruperea definitivă a tratamentului a fost peste 1000 mg/m², iar perioada mediană de reversibilitate a retenției de lichide a fost de 16,4 săptămâni (interval de 0 până la 42 săptămâni). Debutul retenției moderate și severe este întârziat (doza mediană cumulativă: 818,9 mg/m²) la pacienții cu premedicație comparativ cu pacienții fără premedicație (doza mediană cumulativă: 489,7 mg/m²); cu toate acestea, a fost raportată la câțiva pacienți în timpul primelor cicluri de tratament.

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în monoterapie

Baza de date 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		Hipersensibilizare (fără a fi severă)
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă periferică (G3/4: 0,8%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 2,5%)
Tulburări cardiace		Aritmie (fără a fi severă)
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
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		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (< 2%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul mamar la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu doxorubicină

Baza de date 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: 1,7%); Anemie (G3/4: 9,4%); Neutropenie febrilă; Trombocitopenie (G4: 0,8%)		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilizare (G3/4: 1,2%)	
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă 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)		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
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 intravenoase	
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (< 2,5%); Creșterea fosfatazei alcaline serice de G3/4 (< 2,5%)	Creșterea ASAT de G3/4 (< 1%); Creșterea ALAT de G3/4 (< 1%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatină

Baza de date 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	Hipersensibilizare (G3/4: 2,5%)		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă 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%)		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
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 intravenoase; Durere	
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (2,1%); Creșterea ALAT de G3/4 (1,3%)	Creșterea ASAT de G3/4 (0,5%); Creșterea fosfatazei alcaline serice de G3/4 (0,3%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul mamar la administrarea Docetaxel 100 mg/m² în asociere cu trastuzumab

Baza de date 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	Parestizie; Cefalee; Disgeuzie; Hipoestezie	
Tulburări oculare	Hipersecreție lacrimală; Conjunctivită	
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Limfedem	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis; Durere faringolaringiană; Nazofaringită; 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 la nivelul extremităților; Durere osoasă; Durere lombară	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie; Edem periferic; Febră; Oboseală; Inflamație a mucoaselor; Durere; Afecțiune asemănătoare gripei; Durere toracică; Frisoane	Letargie

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Investigații diagnostice	Creștere în greutate	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în cancerul mamar la administrarea Docetaxel 100 mg/m² în asociere cu trastuzumab

Tulburări cardiace

Insuficiența cardiacă simptomatică a fost raportată la 2,2% dintre pacienții care au primit docetaxel plus trastuzumab comparativ cu 0% pacienți care au primit docetaxel în monoterapie. În brațul cu docetaxel plus trastuzumab, 64% dintre pacienți primiseră anterior o antraciclină ca tratament adjuvant, comparativ cu 55% în brațul 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 grad 3/4 față de 22%, conform criteriilor NCI-CUT). Trebuie să se țină cont că aceasta este probabil o subestimare atâta timp cât docetaxelul în monoterapie în doză de 100 mg/m² este cunoscut că determină neutropenie la 97% dintre pacienți, dintre care, 76% de grad 4, pe baza valorilor minime ale numărului de celule. 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).

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul mamar la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu capecitabina

Baza de date 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%); Parestezii (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%)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 2%); Artralgie (G3/4: 1%)	Durere la nivelul extremităților (G3/4: < 1%); Durere lombară (G3/4: 1%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (G3/4: 3%); Febră (G3/4: 1%); Oboseală/slăbiciune (G3/4: 5%); Edem periferic (G3/4: 1%)	Letargie; Durere
Investigații diagnostice		Scădere în greutate; Creșterea bilirubinemiei G3/4 (9%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul de prostată la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu prednison sau prednisolon

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecție (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		Hipersensibilizare (G3/4: 0,6%)
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 0,6%)	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă 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		Disfuncție ventriculară stângă (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%)	

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute la administrarea tratamentului 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

Baza de date MedDRA pe 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 lacrimație (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 (persistentă: <3%); 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%)		
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Amenoree (G3/4: NA)		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	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%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute la administrarea tratamentului 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)

Tulburări ale sistemului nervos

S-a observat că neuropatia senzitivă periferică este în evoluție pe parcursul perioadei de urmărire la 10 pacienți din 84 pacienți cu neuropatie senzitivă periferică la sfârșitul chimioterapiei în studiul care a inclus pacienți cu cancer mamar cu ganglioni pozitivi (TAX 316).

Tulburări cardiace

În studiul TAX 316, 26 de pacienți (3,5%) din brațul TAC și 17 pacienți (2,3%) din brațul cu FAC au prezentat insuficiență cardiacă congestivă. Toți, cu excepția a câte un pacient din fiecare braț au fost diagnosticați cu ICC la mai mult de 30 de zile după perioada de tratament. Doi pacienți din brațul TAC și 4 pacienți din brațul FAC au decedat din cauza insuficienței cardiace.

În studiul GEICAM 9805, 3 pacienți (0,6%) din brațul TAC și 3 pacienți (0,6%) din brațul FAC au dezvoltat insuficiență cardiacă congestivă în timpul perioadei de urmărire. Un pacient din brațul TAC a decedat din cauza cardiomiopatiei dilatative.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

În studiul TAX 316, persistența alopeciei pe parcursul perioadei de urmărire, după sfârșitul chimioterapiei, a fost raportată la 687 din 744 de pacienți tratați cu TAC și la 645 din 736 de pacienți tratați cu FAC.

La sfârșitul perioadei de urmărire (mediana perioadei efective de urmărire de 96 luni), s-a observat că alopecia este în evoluție la 29 de pacienți (3,9%) tratați cu TAC și 16 pacienți (2,2%) tratați cu FAC.

În studiul GEICAM 9805, alopecia a persistat pe parcursul perioadei de urmărire (durata mediană a perioadei de urmărire de 10 ani și 5 luni) și a fost observată ca fiind în evoluție la 49 de pacienți (9,2%) din brațul TAC și la 35 de pacienți (6,7%) din brațul FAC. Alopecia legată de medicamentul de investigat a apărut sau s-a agravat în timpul perioadei de urmărire la 42 de pacienți (7,9%) din brațul TAC și la 30 de pacienți (5,8%) din brațul FAC.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

În studiul TAX 316 s-a observat că amenoreea este în evoluție pe parcursul perioadei de urmărire la 121 pacienți din 202 pacienți cu amenoree la sfârșitul chimioterapiei.

În studiul GEICAM 9805, amenoreea a persistat pe parcursul perioadei de urmărire (durata mediană a perioadei de urmărire de 10 ani și 5 luni) și a fost observată ca fiind în evoluție la 18 pacienți (3,4%) din brațul TAC și la 5 pacienți (1,0%) din brațul FAC.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

În studiul TAX 316, s-a observat că edemul periferic este în evoluție la 19 pacienți din 119 pacienți cu edem periferic în brațul TAC și la 4 pacienți din 23 de pacienți cu edem periferic în brațul FAC.

În studiul GEICAM 9805, limfedemul a fost observat ca fiind în evoluție la 4 din 5 pacienți din brațul TAC și la 1 din 2 pacienți din brațul FAC la sfârșitul chimioterapiei și nu s-a remis pe parcursul perioadei de urmărire (durata mediană a perioadei de urmărire de 10 ani și 5 luni). Astenia a persistat pe parcursul perioadei de urmărire (durata mediană a perioadei de urmărire de 10 ani și 5 luni) și a fost

observată ca fiind în evoluție la 12 pacienți (2,3%) din brațul TAC și la 4 pacienți (0,8%) din brațul FAC.

Leucemie acută / sindrom mielodisplazic

După o perioadă de urmărire de 10 ani în studiul TAX 316, leucemia acută a fost raportată la 4 din 744 de pacienți tratați cu TAC și la 1 din 736 de pacienți tratați cu FAC. Sindromul mielodisplazic a fost raportat la 2 din 744 de pacienți tratați cu TAC și la 1 din 736 de pacienți tratați cu FAC.

După 10 ani de urmărire în cadrul studiului GEICAM 9805, leucemia acută a apărut la 1 din 532 (0,2%) pacienți din brațul TAC. Nu au fost raportate cazuri la pacienți din brațul FAC. Niciun pacient nu a fost diagnosticat cu sindrom mielodisplazic în oricare dintre grupurile de tratament.

Complicații neutropenice

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)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul gastric de tip adenocarcinom la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

Baza de date 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	Hipersensibilizare (G3/4: 1,7)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 11,7%)	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă 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		Tulburări ale auzului (G3/4: 0%)
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 1,0%)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
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 gastro-intestinală (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/care amenință viața: 1%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în cancerul gastric de tip adenocarcinom la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

Tulburări hematologice și limfatice

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

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul capului și gâtului la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 6,3%); Infecție neutropenică		
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)		Dureri de tip neoplazic (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		Hipersensibilizare (care nu este severă)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 0,6%)		
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie/Parosmie; Neuropatie periferică senzitivă (G3/4: 0,6%)	Amețeli	
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală; Conjunctivită	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Tulburări acustice și vestibulare		Tulburări ale 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 fluide; Edeme		
Investigații diagnostice		Creștere în greutate	

- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 3,6%)	Infecție neutropenică	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)		Dureri de tip neoplazic (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			Hipersensibilizare
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 12,0%)		
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie/Parosmie (G3/4: 0,4%); Neuropatie periferică senzitivă (G3/4: 1,2%)	Amețeli (G3/4: 2,0%); Neuropatie periferică motorie (G3/4: 0,4%)	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală	Conjunctivită
Tulburări acustice și vestibulare	Tulburări ale 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; Exfoliere cutanată	
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 fluide (G3/4: 1,2%); Edeme (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 de leucemie mieloidă acută și sindrom mielodisplazic atribuite docetaxelului, atunci 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. A fost raportată coagulare intravasculară diseminată (CID), deseori asociată cu sepsis sau insuficiență multiplă de organ.

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 tranzitorie a conștienței. Aceste reacții apar uneori în timpul perfuzării medicamentului.

Tulburări oculare

Au fost raportate cazuri foarte rare de tulburări de vedere tranzitorii (flash-uri, fosfene, scotoame) care apar tipic în timpul perfuziei intravenoase a medicamentului și în asociere cu reacțiile de hipersensibilitate. Acestea au fost reversibile la întreruperea definitivă a perfuziei intravenoase. Au fost raportate cazuri rare de lăcrimare cu sau fără conjunctivită, în urma obstrucției canalului nazo-lacrimonar, care determină secreție lacrimală excesivă. La pacienții tratați cu docetaxel, s-a raportat edem macular cistoid (EM cistoid).

Tulburări acustice și vestibulare

Au fost raportate cazuri rare de ototoxicitate, tulburări ale auzului 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 și cazuri de pneumonie/pneumonită interstițială, boală pulmonară interstițială, fibroză pulmonară și insuficiență respiratorie, uneori letale. 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 gastro-intestinale, perforație gastro-intestinală, 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

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

Tulburări renale și ale căilor urinare

Au fost raportate afectarea funcției renale și insuficiență renală. La aproximativ 20% din aceste cazuri nu au existat factori de risc pentru insuficiență renală acută, precum asocierea cu medicamente nefrotoxice și tulburări gastro-intestinale.

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.

Tulburări metabolice și de nutriție

Au fost raportate cazuri de hiponatremie, asociate mai ales cu deshidratarea, vărsăturile și pneumonia.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

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 posibile ale supradozajului sunt supresia măduvei osoase, neurotoxicitate periferică și inflamații ale mucoaselor. 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: agenți antineoplazici, taxani, codul ATC: L01CD 02

Mecanism de acțiune

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.

Efecte farmacodinamice

S-a observat că docetaxelul este citotoxic *in vitro* împotriva unor variate linii celulare tumorale murine și umane, precum și asupra unor celule proaspăt excizate din tumori umane, în studiile clonogenice. Docetaxelul atinge concentrații intracelulare mari, cu un timp de reținere prelungit. În plus, s-a observat că docetaxelul este activ pe anumite linii celulare, dar nu pe toate, cu exprimare în exces a 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 metastazelor avansate, murine și umane.

Eficacitate și siguranță clinică

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 deschis, randomizat, susțin utilizarea docetaxel pentru tratamentul adjuvant al pacientelor cu cancer mamar operabil cu ganglioni pozitivi și SPK $\geq 80\%$, 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 (brațul TAC), fie doxorubicină 50 mg/m², urmată de fluorouracil 500 mg/m² și ciclofosfamidă 500 mg/m² (brațul FAC). Ambele regimuri s-au administrat o dată la 3 săptămâni, 6 cicluri. Docetaxel a fost administrat în perfuzie intravenoasă cu durată 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 pacientele care au avut neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție). Pacientele din brațul 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 brațe, după ultimul ciclu de chimioterapie, pacientele cu receptori estrogenici și/sau progesteronici pozitivi au primit tamoxifen 20 mg/zi, timp de 5 ani. Radioterapia adjuvantă a fost prescrisă în funcție de ghidurile în vigoare în instituțiile respective, la 69% din pacientele care au primit TAC și la 72% din pacientele care au primit FAC. Au fost realizate două analize interimare și o analiză finală. Prima analiză interimară a fost planificată la 3 ani după data la care s-a realizat jumătate din înrolarea în studiu. A doua analiză interimară a fost făcută după ce au fost înregistrate global 400 de evenimente SFB, ceea ce a condus la o perioadă de urmărire cu mediana de 55 de luni. Analiza finală a fost realizată atunci când toți pacienții au atins vizita din al 10-lea an de urmărire (cu excepția cazului în care au avut un eveniment SFB sau au fost

pierduți din urmărire înainte de această vizită). Supraviețuirea fără semne de boală (SFB) a fost obiectivul principal de evaluare a eficacității, iar supraviețuirea globală (SG) a fost obiectivul secundar de evaluare a eficacității.

S-a realizat o analiză finală cu o perioadă de urmărire cu mediana efectivă de 96 de luni. S-a demonstrat o supraviețuire fără semne de boală semnificativ mai mare la pacienții care au primit TAC, față de cele care au primit FAC. Incidența recăderilor după 10 ani a fost redusă la pacienții care au primit TAC, față de cele care au primit FAC (39% față de 45%), adică o reducere a riscului absolut cu 6% ($p = 0,0043$). De asemenea, supraviețuirea globală după 10 ani a fost crescută semnificativ în cazul TAC, față de FAC (76% față de 69%), adică o reducere absolută a riscului de deces cu 7% ($p = 0,002$). Doarece beneficiul observat la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost semnificativ statistic privind SFB și SG, raportul pozitiv beneficiu/risc al TAC la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost demonstrat în întregime în cadrul analizei finale.

În general, rezultatele studiului demonstrează un raport pozitiv beneficiu/risc al TAC comparativ cu FAC.

Subseturile de pacienți tratate cu TAC au fost analizate din punct de vedere al factorilor majori de prognostic, definiți prospectiv:

		Supraviețuire fără semne de boală			Supraviețuire totală		
Subset de pacienți	Număr de pacienți	Risc relativ*	ÎI 95%	p =	Risc relativ*	ÎI 95%	p =
Nr. de ganglioni pozitivi							
Total	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,586-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*un risc relativ sub 1 indică faptul că TAC se asociază cu o mai mare supraviețuire fără semne de boală și supraviețuire totală comparativ cu FAC.

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 ciclofosamidă 500 mg/m² (539 pacienți în brațul TAC), sau doxorubicină 50 mg/m² urmată de fluorouracil 500 mg/m² și ciclofosamidă 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.

Au fost efectuate o analiză primară și o analiză actualizată. Analiza primară a fost efectuată atunci când toți pacienții aveau o durată a perioadei de urmărire mai mare de 5 ani (durata mediană a perioadei de urmărire de 77 luni). Analiza actualizată a fost efectuată atunci când toți pacienții au ajuns la vizita din al 10-lea an al perioadei de urmărire (durata mediană a perioadei de urmărire de 10 ani și 5 luni) (cu excepția cazului în care au prezentat supraviețuire fără semne de boală sau au fost pierduți anterior din urmărire). Supraviețuirea fără semne de boală (SFB) a fost criteriul principal de evaluare a eficacității, iar supraviețuirea globală (SG) a fost criteriul secundar de evaluare a eficacității.

După perioada de urmărire cu durata mediană de 77 luni, s-a demonstrat supraviețuirea fără semne 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), $p = 0,01$). După perioada de urmărire cu durata mediană de 10 ani și 5 luni, pacienții tratați cu TAC au prezentat o scădere cu 16,5% a riscului de recidivă, comparativ cu pacienții tratați cu FAC (risc relativ = 0,84, ÎI 95% (0,65-1,08), $p=0,1646$). Datele privind SFB nu au fost semnificative statistic, dar s-au asociat totuși cu o tendință pozitivă în favoarea TAC.

După perioada de urmărire cu durata mediană de 77 luni, supraviețuirea globală (SG) a fost mai mare în brațul TAC, pacientele tratate cu TAC având o scădere 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 SG nu a fost semnificativ diferită între cele 2 grupuri.

După perioada de urmărire cu durata mediană de 10 ani și 5 luni, pacienții tratați cu TAC au prezentat o scădere cu 9% a riscului de deces, comparativ cu pacienții tratați cu FAC (risc relativ = 0,91, ÎI 95% (0,63-1,32).

Rata de supraviețuire după o perioadă de urmărire de 8 ani a fost de 93,7% în brațul TAC și de 91,4% în brațul FAC, iar după o perioadă de urmărire de 10 ani a fost de 91,3% în brațul TAC și de 89% în brațul FAC.

Raportul beneficiu/risc pozitiv pentru TAC, comparativ cu FAC a rămas nemodificat.

Subseturile de pacienți tratați cu TAC au fost analizate în analiza primară (după o perioadă mediană de urmărire de 77 luni) 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 fără semne 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

Subset pacientă	Număr de pacienți în grupul TAC	Supraviețuire fără semne de boală	
		Risc relativ*	ÎI 95%
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-menopauză	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 fără semne de boală mai mare comparativ cu FAC.

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

	TAC	FAC	Risc relativ (TAC/FAC)	
Subgrupuri	(n=539)	(n=521)	(ÎI 95%)	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 doză și regimul recomandat, de 100 mg/m² administrate o dată la 3 săptămâni, au inclus un total de 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 (75 mg/m² o dată la 3 săptămâni) a fost comparat cu doxorubicina. Docetaxelul a crescut rata de răspuns (52% față de 37%, p = 0,01) și a scăzut timpul de răspuns (12 săptămâni față de 23 săptămâni, p = 0,007), fără a modifica 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). Trei dintre pacienții tratați cu docetaxel (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 asocierea mitomicină C și vinblastină (12 mg/m² o dată la 6 săptămâni și 6 mg/m² o dată la 3 săptămâni). Docetaxelul crește rata de răspuns (33% față de 12%, p < 0,0001), prelungește 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 studii de fază III, profilul de siguranță al docetaxelului a fost în concordanță cu cel observat în studiile de faza II (vezi pct. 4.8).

S-a efectuat un studiu deschis, multicentric, randomizat, de fază III, pentru a compara docetaxel în monoterapie cu paclitaxel, în tratamentul cancerului mamar avansat, la pacienți a căror terapie anterioară a inclus o antraciclină. Un total de 449 pacienți au fost randomizate pentru a primi fie docetaxel în monoterapie 100 mg/m², în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, fie paclitaxel 175 mg/m², în perfuzie intravenoasă 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 median până la progresie (24,6 săptămâni față de 15,6 săptămâni; $p < 0,01$) și supraviețuirea mediană (15,3 luni față de 12,7 luni; $p = 0,03$).

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

Docetaxel în asociere cu doxorubicină

Un studiu amplu, randomizat, comparativ de fază III, care a cuprins 429 pacienți cu cancer mamar metastazat netratat anterior, a fost realizat cu doxorubicină (50 mg/m²) în asociere cu docetaxel (75 mg/m²) (brațul AT) comparativ cu doxorubicină (60 mg/m²) în asociere cu ciclofosfamidă (600 mg/m²) (brațul 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 brațul AT comparativ cu brațul AC ($p = 0,0138$). TPP median a fost 37,3 săptămâni (ÎI 95%: 33,4-42,1) în brațul AT și 31,9 săptămâni (ÎI 95%: 27,4-36,0) în brațul AC.
- Rata de răspuns global (RRG) a fost semnificativ mai mare în brațul AT comparativ cu brațul AC ($p = 0,009$). RRG a fost de 59,3% (ÎI 95%: 52,8-65,9) în brațul AT comparativ cu 46,5% (ÎI 95%: 39,8-53,2) în brațul AC.

În acest studiu, în brațul 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 a durerii (2,8% față de 0%), comparativ cu brațul AC. Pe de altă parte, în brațul AC a existat o incidență crescută a anemiei severe (15,8% față de 8,5%) comparativ cu brațul AT și, în plus, o incidență crescută a toxicității cardiace severe: insuficiență cardiacă congestivă (3,8% față de 2,8%), scădere absolută a FEVS $\geq 20\%$ (13,1% față de 6,1%), scădere absolută a FEVS $\geq 30\%$ (6,2% față de 1,1%). Decesul datorită reacțiilor adverse a survenit la 1 pacient din brațul AT (insuficiență cardiacă congestivă) și la 4 pacienți din brațul AC (1 prin șoc septic și 3 prin insuficiență cardiacă congestivă).

În ambele brațe, calitatea vieții, măsurată prin chestionarul EORTC, a fost comparabilă și stabilă în timpul tratamentului și ulterior.

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 pacienți au fost randomizate pentru a primi docetaxel (100 mg/m²), cu sau fără trastuzumab, dintre care 60% pacienți au primit anterior chimioterapie adjuvantă pe bază de antracicline. Docetaxel plus trastuzumab a fost eficient la pacienți, indiferent dacă au primit sau nu terapie adjuvantă 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 (HISF). 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 HISF. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Parametru	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Rata de răspuns (95% ÎI 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata mediană a răspunsului (luni) (ÎI 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
TPP median (luni) (ÎI 95%)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Supraviețuirea mediană (luni) (ÎI 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 analiză (în intenția de tratament)

² Supraviețuirea mediană estimată

Docetaxel în asociere cu capecitabină

Datele unui studiu de fază III, multicentric, randomizat, susțin utilizarea docetaxel în asociere cu capecitabină în tratamentul pacienților cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul terapiei citotoxice care a inclus o antraciclina. În acest studiu, 255 pacienți au fost randomizate pentru tratament cu docetaxel (75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, la 3 fiecare 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 în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, o dată la 3 săptămâni). Supraviețuirea a fost superioară în brațul docetaxel + capecitabină (p = 0,0126). Supraviețuirea mediană a fost de 442 zile (docetaxel + capecitabină) față de 352 zile (docetaxel în monoterapie). Ratele globale de răspuns obiectiv în toată populația randomizată (evaluarea investigatorului) a fost de 41,6% (docetaxel + capecitabină) față de 29,7% (docetaxel în monoterapie); p = 0,0058. Timpul până la progresia bolii fost superior în brațul docetaxel + capecitabină (p < 0,0001). Timpul median până la progresie a fost de 186 zile (docetaxel + capecitabină) față de 128 zile (docetaxel în monoterapie).

Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

Pacienți tratați anterior cu chimioterapie, cu sau fără radioterapie

Într-un studiu de fază III, care a cuprins pacienți tratați anterior, timpul până la progresie (12,3 săptămâni față de 7 săptămâni) a fost semnificativ mai lung pentru docetaxel în doză de 75 mg/m² comparativ cu Cea mai Bună Terapie de Susținere. Supraviețuirea la 1 an a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă în brațul cu docetaxel (40%) față de CBTS (16%). La pacienții tratați cu docetaxel 75 mg/m² s-a redus necesarul de analgezice opioide (p < 0,01), analgezice non-opioide (p < 0,01), alte medicamente pentru boală (p = 0,06) și de radioterapie (p < 0,01) comparativ cu 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 CBPADCM nerezecabil, stadiul IIIB sau IV, cu SPK de 70% sau peste și care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune, au fost randomizați pentru docetaxel (T) 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă 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 în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră în asociere cu carboplatină (ASC 6 mg/ml.minut) timp de 30-60 minute o dată la 3 săptămâni, sau vinorelbina (V) 25 mg/m² administrată în 6-10 minute în zilele 1, 8, 15, 22, urmată de cisplatină 100 mg/m² administrată în zilele 1 ale ciclurilor o dată la 4 săptămâni (VCis).

Datele despre supraviețuire, timpul median până la progresie și ratele de răspuns pentru două din brațele studiului sunt prezentate în tabelul următor:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analiză statistică
Supraviețuirea globală (Obiectivul final principal): Supraviețuirea mediană (luni)	11,3	10,1	Risc relativ: 1,122 [Î 97,2%: 0,937; 1,342]*
Supraviețuirea la 1 an (%)	46	41	Diferență de tratament: 5,4% [Î 95%: -1,1; 12,0]
Supraviețuirea la 2 ani (%)	21	14	Diferență de tratament: 6,2% [Î 95%: 0,2; 12,3]
Timpul median până la progresie (săptămâni):	22,0	23,0	Risc relativ: 1,032 [Î 95%: 0,876; 1,216]
Rata de răspuns global (%):	31,6	24,5	Diferență de tratament: 7,1% [Î 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 indicelui de performanță Karnofsky. Rezultatele pentru aceste obiective finale au susținut rezultatele pentru obiectivele finale principale.

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

Cancer de prostată

Siguranța și eficacitatea docetaxel 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. Un total de 1006 pacienți cu SPK ≥ 60 au fost randomizați în următoarele grupuri:

- Docetaxel 75 mg/m², o dată la 3 săptămâni, 10 cicluri.
- Docetaxel 30 mg/m², administrat săptămânal în primele 5 săptămâni dintr-un ciclu de 6 săptămâni, 5 cicluri.
- Mitoxantronă 12 mg/m², o dată la 3 săptămâni, 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 globală semnificativ mai lungă decât cei tratați cu mitoxantronă. Prolungirea supraviețuirii observată în grupul care a primit docetaxel săptămânal, nu a fost semnificativă statistic față de grupul martor cu mitoxantronă. Obiectivele finale privind eficacitatea pentru brațul cu docetaxel față de brațul martor, 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 mediană (luni)	18,9	17,4	16,5
Î 95%	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Risc relativ	0,761	0,912	--
Î 95%	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
valoare p †*	0,0094	0,3624	--
Număr de pacienți	291	282	300
Rata de răspuns a ASP** (%)	45,4	47,9	31,7
Î 95%	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
valoare p *	0,0005	<0,0001	--

Obiectiv final	Docetaxel o dată la 3 săptămâni	Docetaxel în fiecare săptămână	Mitoxantronă o dată la 3 săptămâni
Număr de pacienți	153	154	157
Rata de răspuns a durerii (%)	34,6	31,2	21,7
ÎI 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
Rata de răspuns a tumorii (%)	12,1	8,2	6,6
ÎI 95%	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
valoare p*	0,1112	0,5853	--

† Test log rank stratificat

*Minim pentru semnificație statistic = 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 beneficieze de docetaxel 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, deschis, randomizat, pentru a se evalua siguranța și eficacitatea docetaxel în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastro-esofagiene, care nu au primit chimioterapie anterioară pentru boala metastatică. Un total de 445 pacienți cu SPK > 70 au fost tratați fie cu docetaxel (T) (75 mg/m² în ziua 1) în asociere cu cisplatină (C) (75 mg/m² în ziua 1) și 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² și zi, timp de 5 zile) sau cisplatină (100 mg/m² în ziua 1) și 5-fluorouracil (1000 mg/m² și zi, timp de 5 zile). Durata unui ciclu de tratament a fost de 3 săptămâni pentru brațul TCF și de 4 săptămâni pentru brațul CF. Numărul median de cicluri administrate unui pacient a fost de 6 (interval de 1-16) pentru brațul TCF, comparativ cu 4 (interval de 1-12) pentru brațul CF. Timpul până la progresie (TPP) a fost obiectivul final principal. Reducerea riscului de progresie a fost de 32,1% și a fost asociat cu un TPP semnificativ mai lung (p = 0,0004) în favoarea brațului TCF. Supraviețuirea globală a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă (p = 0,0201) în favoarea brațului TCF, cu o reducere a riscului de mortalitate de 22,7%. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Eficacitatea docetaxelului în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric

Obiectiv final	TCF n = 221	CF n = 224
TPP median (luni)	5,6	3,7
(ÎI 95%)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Risc relativ	1,473	
(ÎI 95%)	(1,189-1,825)	
*valoare p	0,0004	
Supraviețuire mediană (luni)	9,2	8,6
(ÎI 95%)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
Estimat la 2 ani (%)	18,4	8,8
Risc relativ	1,293	
(ÎI 95%)	(1,041-1,606)	
*valoare p	0,0201	

Obiectiv final	TCF n = 221	CF n = 224
Rata 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 brațul TCF comparativ cu brațul CF.

O analiză actualizată a supraviețuirii efectuată cu o durată mediană de urmărire de 41,6 luni, nu a mai arătat o diferență semnificativă statistic, 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 brațului 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 au avut un timp mai lung până la agravarea definitivă a indicelui de performanță Karnofsky ($p = 0,0088$) comparativ cu pacienții tratați cu CF.

Cancer al capului și gâtului

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)

Siguranța și eficacitatea docetaxelului pentru tratamentul de inducție la pacienți cu carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului (CCSCG) au fost evaluate într-un studiu clinic de fază III, randomizat, deschis, multicentric (TAX 323). În acest studiu, 358 pacienți cu CCSCG avansat local, inoperabil cu status de performanță WHO 0 sau 1, au fost randomizați într-unul dintre cele două brațe de tratament. Pacienții din brațul cu docetaxel au primit docetaxel (T) 75 mg/m² urmat de cisplatină 75 mg/m² urmată de 5-fluorouracil 750 mg/m² pe zi în perfuzie intravenoasă continuă timp de 5 zile. Această schemă de tratament a fost administrată 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 în vigoare timp de 7 săptămâni (TPF/RT). Pacienții din brațul de comparație au primit cisplatină (P) 100 mg/m², urmată de 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² pe zi timp de 5 zile. Această schemă a fost administrată 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 în vigoare timp de 7 săptămâni (TPF/RT). Radioterapia locoregională s-a efectuat în formă 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 de minim 6 ore între ședințe, 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 brațul de tratament TPF au primit profilaxie antibiotică cu ciprofloxacina 500 mg de două ori pe zi, 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 brațul de tratament cu TPF comparativ cu PF, $p = 0,0042$ (SFP mediană: 11,4 luni versus 8,3 luni) cu un timp de supraveghere median global de 33,7 luni. De asemenea, supraviețuirea mediană globală a fost semnificativ mai mare în favoarea brațului TPF comparativ cu PF (SG mediană: 18,6 luni versus 14,5 luni) cu o scădere a mortalității de 28%, $p = 0,0128$. Rezultatele în ceea ce privește eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Eficacitatea docetaxelului în tratamentul de inducție la pacienți cu CCSCG avansat local, inoperabil
(Analiză în intenție de tratament)

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

Riscul relativ sub 1 favorizează docetaxel + cisplatină + 5-FU

* Model Cox (ajustare pentru localizarea primară a tumorii, stadii clinice T, 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

Parametrii de beneficiu clinic ai scalei de evaluare a stării fizice PSS-HN, specifice cancerului capului și gâtului, care sunt măsurarea inteligibilității vorbirii, abilitatea de a mânca în public și de a se alimenta normal, au fost semnificativ în favoarea TFP comparativ cu PF.

Timpul median până la prima deteriorare a stării fizice conform scalei WHO a fost semnificativ mai mare în brațul de tratament cu TPF comparativ cu brațul de tratament 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 (TAX 324)

Siguranța și eficacitatea docetaxelului în tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase, avansat local, al capului și gâtului (CCSCG) au fost evaluate într-un studiu de fază III, randomizat, multicentric, deschis (TAX 324). În acest studiu, 501 pacienți cu CCSCG avansat local și cu status de performanță WHO 0 sau 1, au fost randomizați într-unul din cele două brațe. Populația studiului a inclus pacienți cu tumoră tehnic nerezecabilă, pacienți cu probabilitate mică de tratament chirurgical și pacienți la care se țintește păstrarea organului. Evaluarea eficacității și siguranței s-a făcut numai pe baza criteriilor finale de supraviețuire, iar succesul păstrării organului nu a fost luat în considerare în mod oficial. Pacienții din brațul cu docetaxel au primit docetaxel (T) 75 mg/m² în

perfuzie intravenoasă din ziua 1, urmată de cisplatină (P) 100 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² și zi, în 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 brațul cu comparator au primit cisplatină (P) 100 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 30-minute până la trei ore în ziua 1, urmată de perfuzie intravenoasă continuă de 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² și 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 brațe 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 la ziua 56 ale ultimului ciclu). În timpul radioterapiei, s-a administrat carboplatină (ASC 1,5) în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, maxim 7 doze. Radioterapia a fost aplicată cu echipament de megavoltaj cu fracționare o dată pe zi (2 Gy pe zi și săptămână timp de 7 săptămâni, în doză totală de 70-72 Gy). Tratamentul chirurgical la nivelul localizării principale a bolii și/sau la nivelul gâtului a putut fi luată în considerare la orice moment după încheierea CRT. Toți pacienții din brațul cu docetaxel au primit antibioterapie profilactică. Obiectivul principal de evaluare a eficacității în acest studiu, supraviețuirea globală (SG) a fost semnificativ mai mare (test log rank, p = 0,0058) în cazul schemei de tratament cu docetaxel, comparativ cu PF (SG mediană 70,6 versus 30,1 luni respectiv), cu reducerea riscului de mortalitate cu 30% comparativ cu PF (risc relativ (RR) = 0,70, interval de încredere (ÎI) 95% = 0,54-0,90), cu timp median de urmărire de 41,9 luni. Obiectivul secundar de evaluare a eficacității, SFP (35,5 luni pentru TPF și 13,1 pentru PF). De asemenea, aceasta a fost semnificativă statistic pentru RR de 0,71 ÎI 95% 0,56-0,90; test log rank p = 0,004. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Eficacitatea docetaxelului în tratamentul de inducție al pacienților cu CCSCG avansat local (analiză în intenție-de-tratament)

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

Un risc relativ 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 aplicabil

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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 plasmatică pentru fazele α , β și γ de 4 minute, 36 minute, respectiv 11,1 ore. Faza tardivă se datorează, parțial, unui eflux relativ lent al docetaxelului din compartimentul periferic.

Distribuție

După administrarea unei doze de 100 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, s-a realizat o medie a concentrației plasmatice maxime de 3,7 $\mu\text{g/ml}$, cu ASC de 4,6 ore $\cdot\mu\text{g/ml}$. Valorile medii ale clearance-ului total și volumului relativ de distribuție la starea de echilibru au fost 21 l/oră și m², respectiv 113 l. Variațiile interindividuale ale clearance-ului total au fost de aproximativ 50%. Docetaxelul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de peste 95%.

Eliminare

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 la grupul esteric terț-butil, timp 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 perfuzia intravenoasă, sub forma unui metabolit principal inactiv, 3 metaboliți inactivi minori și foarte mici cantități de medicament neschimbat.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă și sex

Analiza 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.

Insuficiență hepatic

La un număr mic de pacienți (n = 23) cu rezultate ale analizelor biochimice sugerând insuficiența hepatică ușoară până la moderată (ASAT și ALAT $\geq 1,5$ ori față de limita superioară a valorilor normale, asociat cu fosfataza alcalină $\geq 2,5$ ori față de limita superioară a valorilor normale), clearance-ul total a fost redus în medie, cu 27% (vezi pct. 4.2).

Retenție de lichide

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

Tratament asociat

Doxorubicină

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

Capecitabină

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.

Cisplatină

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

Cisplatină și 5-fluorouracil

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

Prednison și dexametazonă

Efectul prednisonului asupra farmacocineticii docetaxelului administrat cu premedicație standard cu dexametazonă a fost studiat la 42 pacienți.

Prednison

Nu s-a observat un 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 celulele CHO-K1, precum și *in vivo* în testul micronucleilor la șoarece. Cu toate acestea, nu s-a dovedit mutagen în testul Ames și în 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

Etanol anhidru
Polisorbat 80
Acid citric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis

12 luni.

După deschiderea flaconului

Fiecare flacon este pentru o singură utilizare și trebuie folosit imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

După adăugarea în punga de perfuzie

Din punct de vedere microbiologic, diluția trebuie să fie făcută în condiții controlate și aseptice, iar medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

După adăugarea în punga de perfuzie non-PVC, după recomandări, soluția perfuzabilă cu docetaxel, dacă este păstrată sub 25°C, este stabilă pentru 6 ore. Aceasta trebuie utilizată în decurs de 6 ore (incluzând o oră de administrare perfuzabilă intravenoasă).

În plus, stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării a soluției perfuzabile pregătite conform recomandărilor, a fost demonstrată pentru pungile non-PVC până la 48 de ore, în cazul păstrării la temperaturi între 2°C și 8°C.

Docetaxel soluție perfuzabilă este suprasaturat, de aceea poate cristaliza în timp. Dacă apar cristale, soluția nu trebuie folosită și trebuie aruncată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de Tip I a 15 ml cu dop din cauciuc bromobutilic și sigiliu din aluminiu și capac din plastic tip flip-off, conținând 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu 1 flacon sau cu 5 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie disponibile pe piață.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Docetaxel Mylan este un medicament antineoplazic și, ca și în cazul altor compuși potențial toxici, trebuie ca manipularea și prepararea soluției de Docetaxel Mylan să se facă cu precauție. Se recomandă folosirea mănușilor.

Dacă Docetaxel Mylan concentrat sau soluție perfuzabilă, ajung în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun.

Dacă Docetaxel Mylan concentrat sau soluție perfuzabilă, ajung în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu multă apă.

Prepararea pentru administrare intravenoasă

Prepararea soluției perfuzabile

Pentru obținerea dozei necesare unui pacient, poate fi necesar mai mult decât un flacon.

Pe baza dozei necesare respectivului pacient, exprimată în mg, se extrage printr-o tehnică aseptică volumul de concentrat pentru soluție care conține docetaxel 20 mg/ml, cu ajutorul unei seringi gradate cu ac atașat de 21G, din numărul corespunzător de flacoane. De exemplu, o doză de 140 mg docetaxel necesită 7 ml docetaxel concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Se injectează volumul necesar de concentrat pentru soluție perfuzabilă într-o pungă sau flacon de perfuzie de 250 ml, conținând fie soluție de glucoză 5%, fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Dacă este necesară o doză de docetaxel mai mare de 190 mg, se utilizează un volum mai mare de glucoză sau de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), astfel încât să nu se depășească concentrația de docetaxel de 0,74 mg/ml soluție perfuzabilă.

Se agită manual punga sau flaconul de perfuzie, prin mișcări de rotație.

Soluția perfuzabilă trebuie administrată în decurs de 6 ore de la preparare, incluzând o oră de perfuzare, la temperatură sub 25°C și în condiții obișnuite de luminozitate.

Similar tuturor medicamentelor pentru administrare parenterală, Docetaxel Mylan concentrat pentru soluție perfuzabilă sau soluția diluată pentru perfuzie trebuie verificate vizual înainte de utilizare, iar soluțiile care conțin precipitat trebuie aruncate.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Franța

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/748/005 - 1 flacon
EU/1/11/748/006 - 5 flacoane

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31 Ianuarie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest produs sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
F-69 800 Saint Priest
Franța

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

Nu este cazul.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANNEX III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
docetaxel

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de concentrat conține docetaxel (anhidru) 20 mg.
Un flacon de 1 ml de concentrat conține docetaxel 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: polisorbit 80, etanol anhidru și acid citric. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon a 1 ml
5 flacoane a 1 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pregătit pentru adăugarea soluției perfuzabile.

Extrageți cantitatea necesară de docetaxel concentrat (20 mg/ml) din flacon și adăugați-o direct în soluția perfuzabilă.

Flacon pentru utilizare unică.

Utilizare intravenoasă.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

Citiți prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului diluat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original 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**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Franța

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/748/001 - 1 flacon
EU/1/11/748/002 - 5 flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală – PS.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON

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

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Docetaxel

Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONATEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

20 mg/ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
docetaxel

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de concentrat conține docetaxel (anhidru) 20 mg.
Un flacon de 4 ml de concentrat conține docetaxel 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: polisorbit 80, etanol anhidru și acid citric. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon a 4 ml
5 flacoane a 4 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pregătit pentru adăugarea soluției perfuzabile.

Extrageți cantitatea necesară de docetaxel concentrat (20 mg/ml) din flacon și adăugați-o direct în soluția perfuzabilă.

Flacon pentru utilizare unică.

Utilizare intravenoasă.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

Citiți prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului diluat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original 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**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Franța

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/748/003 - 1 flacon
EU/1/11/748/004 - 5 flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală – PS.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON

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

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Docetaxel

Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONATEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

80 mg/4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
docetaxel

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de concentrat conține docetaxel (anhidru) 20 mg.
Un flacon de 10 ml de concentrat conține docetaxel 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: polisorbit 80, etanol anhidru și acid citric. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon a 10 ml
5 flacoane a 10 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pregătit pentru adăugarea soluției perfuzabile.

Extrageți cantitatea necesară de docetaxel concentrat (20 mg/ml) din flacon și adăugați-o direct în soluția perfuzabilă.

Flacon pentru utilizare unică.

Utilizare intravenoasă.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

Citiți prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului diluat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original 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**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Franța

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/748/005 - 1 flacon
EU/1/11/748/006 - 5 flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală – PS.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON

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

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Docetaxel

Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONATEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

200 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient
Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Docetaxel

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Docetaxel Mylan **20 mg/1 ml** și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Docetaxel Mylan **20 mg/1 ml**
3. Cum să utilizați Docetaxel Mylan **20 mg/1 ml**
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Docetaxel Mylan **20 mg/1 ml**
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml și pentru ce se utilizează

Docetaxelul este o substanță derivată din acele copacului tisa.

Docetaxelul aparține grupului de medicamente antineoplazice denumite taxoide.

Docetaxel Mylan v-a fost prescris de medicul dumneavoastră pentru tratamentul cancerului de sân, al anumitor forme ale celui bronhopulmonar (altul decât cel cu celule mici), al cancerului de prostată, al cancerului gastric sau al cancerului capului și gâtului:

- Pentru tratamentul cancerului de sân în stadiu avansat, docetaxel vă poate fi administrat fie singur, fie în asociere cu doxorubicină, trastuzumab sau capecitabină.
- Pentru tratamentul cancerului de sân în stadiu precoce cu sau fără afectare a ganglionilor limfatici, docetaxel vă poate fi administrat în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă.
- Pentru tratamentul cancerului bronhopulmonar, docetaxel vă poate fi administrat fie singur, fie în asociere cu cisplatină.
- Pentru tratamentul cancerului de prostată, docetaxel vă este administrat în asociere cu prednison sau prednisolon.
- Pentru tratamentul cancerului gastric metastazat, docetaxel este administrat în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil.
- Pentru tratamentul cancerului capului și gâtului, docetaxel se administrează în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

Nu trebuie să vi se administreze Docetaxel Mylan

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

Atenționări și precauții

Înainte de fiecare administrare a Docetaxel Mylan, vi se vor efectua analize ale sângelui pentru a se verifica dacă numărul de celule din sânge și funcția ficatului sunt suficiente pentru a primi Docetaxel Mylan. În caz de tulburări ale celulelor albe ale sângelui, puteți avea asociate febră sau infecții.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți probleme cu vederea. În cazul în care aveți probleme cu vederea, în special dacă aveți vedere încețoșată, trebuie să vi se examineze imediat ochii și vederea.

Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă apar probleme la nivelul plămânilor sau dacă cele existente se agravează (febră, senzație de lipsă de aer sau tuse). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă oprească imediat tratamentul.

Vi se va spune să luați premedicație constând într-un glucocorticoid oral, cum este dexametazona, începând cu o zi înainte de administrarea Docetaxel Mylan și în continuare, timp de una sau două zile după aceasta, pentru a scădea la minim anumite reacții adverse care pot să apară după perfuzia cu Docetaxel Mylan, în special reacții alergice și retenție de lichide (umflarea mâinilor, plantei, picioarelor sau creștere în greutate).

În timpul tratamentului, este posibil să vi se administreze alte medicamente pentru menținerea numărului de celule sanguine.

Docetaxel Mylan conține alcool. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă suferiți de alcoolism sau dacă aveți insuficiență hepatică. Vezi, de asemenea, pct. de mai jos „Docetaxel Mylan conține alcool etilic”.

Docetaxel Mylan împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului spitalului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Acest lucru este necesar, deoarece Docetaxel Mylan sau celălalt medicament pot să nu acționeze așa cum se așteaptă și dumneavoastră puteți să aveți mai ușor reacții adverse.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Docetaxel Mylan NU trebuie administrat dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care este clar indicat de către medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament și trebuie să utilizați o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului, deoarece Docetaxel Mylan poate avea efecte nedorite pentru produsul de concepție (făt). Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Docetaxel Mylan.

Dacă sunteți bărbat și sunteți tratat cu Docetaxel Mylan, sunteți sfătuit să nu încercați să aveți copii în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratament și să cereți sfatul privind oportunitatea conservării spermei înainte de tratament, deoarece docetaxelul poate afecta fertilitatea la bărbați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Docetaxel Mylan conține alcool etilic

Acest medicament conține etanol (alcool) 50% din volum, adică până la 0,395 g pe flacon, echivalent cu 10 ml bere sau 4 ml vin pe flacon.

Poate avea efecte nedorite la pacienții cu alcoolism.

A se lua în considerare la gravide sau la femeile care alăptează, copii și grupuri cu risc crescut, cum sunt pacienții cu boli hepatice sau epilepsie.

Cantitatea de alcool conținută în acest medicament poate influența efectele altor medicamente.

Cantitatea de alcool conținută în acest medicament poate afecta capacitatea pacienților de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

Docetaxel Mylan vă va fi administrat de către personalul medical.

Doza uzuală

Doza uzuală va depinde de greutatea dumneavoastră și de starea dumneavoastră generală. Medicul dumneavoastră vă va calcula aria suprafeței corporale în metri pătrați (m²) și va determina doza pe care trebuie să o primiți.

Modul și calea de administrare

Docetaxel Mylan vă va fi administrat prin perfuzie într-o venă (cale intravenoasă). Durata perfuziei este de aproximativ o oră, timp în care veți sta în spital.

Frecvența de administrare

De obicei, vi se va administra câte o perfuzie o dată la 3 săptămâni.

Medicul dumneavoastră poate modifica doza și frecvența administrărilor, în funcție de analizele de sânge, de starea dumneavoastră generală și de răspunsul dumneavoastră la Docetaxel Mylan. Vă rugăm să informați medicul dumneavoastră în special în caz de diaree, leziuni în cavitatea bucală, senzație de amorțeală sau înțepături sau febră și să-i dați rezultatele analizelor de sânge. Această informație îi va permite să decidă dacă este necesară o reducere a dozei.

Dacă aveți orice nelămurire referitoare la utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul din spital.

4. Reacții adverse posibile

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

Medicul va discuta despre acestea cu dumneavoastră și vă va explica potențialele riscuri și beneficii ale tratamentului dumneavoastră.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la Docetaxel Mylan singur sunt: scăderea numărului de celule roșii sau de celule albe sanguine, cadere a părului, greață, vărsături, leziuni în cavitatea bucală, diaree și oboseală.

Severitatea reacțiilor adverse la Docetaxel Mylan poate fi crescută când Docetaxel Mylan este administrat în asociere cu alte chimioterapice.

În timpul perfuziei efectuate în spital, următoarele reacții alergice (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane):

- înroșirea feței, reacții pe piele, mâncărimi
- senzație de apăsare în piept, respirație îngreunată
- febră sau frisoane
- dureri de spate
- tensiune arterială scăzută.

Este posibil să apară reacții mai severe.

Personalul medical din spital vă va supraveghea cu atenție starea în timpul tratamentului. Spuneți imediat dacă observați oricare dintre aceste efecte.

Între două perfuzii cu Docetaxel Mylan pot să apară următoarele, iar frecvența poate varia în funcție de asocierea de medicamente primită.

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecții, scăderea numărului de celule sanguine roșii (anemie) sau albe (importante pentru combaterea infecțiilor) și a plachetelor sanguine
- febră: dacă apare, trebuie să spuneți imediat medicului
- reacții alergice, după cum sunt descrise mai sus
- lipsa poftei de mâncare (anorexie)
- insomnie
- senzație de amorțeală sau înțepături sau durere la nivelul articulațiilor sau mușchilor
- durere de cap
- modificări ale gustului
- inflamație a ochiului sau lăcrimare crescută
- umflare datorită drenajului limfatic insuficient
- senzație de lipsă de aer
- secreții nazale, inflamație la nivelul gâtului și nasului; tuse
- sângerare nazală
- leziuni în cavitatea bucală
- disconfort gastric, inclusiv greață, vărsături și diaree, constipație
- durere abdominală
- indigestie
- căderea părului (în cele mai multe cazuri creșterea normală a părului trebuie să se reia)
- înroșirea și umflarea palmelor sau tălpilor, care pot determina cojirea pielii (posibil să apară, de asemenea, pe brațe, pe față sau pe corp)
- schimbarea culorii unghiilor, care pot să cadă
- dureri musculare; durere de spate sau durere osoasă
- modificare sau absență a menstruației
- umflarea mâinilor, picioarelor, membrelor inferioare
- oboseală sau simptome asemănătoare gripei
- creștere sau scădere în greutate.

Frecvente (pot apărea la 1 până la 10 persoane):

- infecție fungică a gurii (candidoză orală)
- deshidratare
- amețeli
- afectare a auzului
- scădere a tensiunii arteriale; bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- insuficiență cardiacă
- esofagită
- uscăciune a gurii
- înghițire dificilă sau dureroasă
- hemoragie
- enzime hepatice crescute (de unde rezultă necesitatea analizelor de sânge regulate).

Mai puțin frecvente (pot apărea până la 1 din 100 persoane):

- pierderea temporară a stării de conștiență
- reacții pe piele la locul injectării, flebită (inflamație a venelor) sau umflare
- inflamație a colonului, a intestinului subțire, perforație intestinală
- cheaguri de sânge.

Frecvență necunoscută:

- boală pulmonară interstițială (inflamație la nivelul plămânilor, care provoacă tuse și respirație îngreunată. Inflamația la nivelul plămânilor se poate, de asemenea, instala atunci când terapia cu docetaxel este utilizată împreună cu radioterapie)
- pneumonie (infecție la nivelul plămânilor)
- fibroză pulmonară (cicatrici și îngroșări la nivelul plămânilor, cu senzație de lipsă de aer).
- vedere încețoșată, din cauza umflării retinei în interiorul ochilor (edem macular cistoid)
- scădere a valorilor sodiului în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta de flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Utilizați flaconul imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Din punct de vedere microbiologic, reconstituirea/diluarea trebuie să aibă loc în condiții controlate și aseptice.

Utilizați medicamentul imediat după ce acesta este adăugat în punga non-PVC pentru perfuzie. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să fie mai mari de 6 ore la temperaturi sub 25°C, incluzând timpul alocat administrării perfuziei intravenoase la pacient, cu durata de o oră.

Stabilitatea fizică și chimică a soluției perfuzabile în curs de utilizare, preparată conform recomandărilor, a fost demonstrată pentru o perioadă de până la 48 ore atunci când este păstrată în pungi non-PVC la temperaturi cuprinse între 2 și 8°C.

Soluția perfuzabilă de docetaxel este suprasaturată, prin urmare poate cristaliza în timp. În cazul în care apar cristale, soluția nu mai poate fi utilizată și trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

Substanța activă este docetaxelul. Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține docetaxel 20 mg (anhidru).

Un flacon conține docetaxel 20 mg.

Celelalte componente sunt polisorbat 80, etanol anhidru și acid citric.

Cum arată Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml și conținutul ambalajului

Docetaxel Mylan concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție de culoare galben-pal până la galben-maroniu.

Concentratul este disponibil în flacon din sticlă incoloră cu dop de cauciuc și capac din plastic tip flip-off.

Fiecare flacon conține 1 ml concentrat.

Fiecare cutie conține 1 sau 5 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Franța

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

Espania

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

GHID DE PREPARARE PENTRU UTILIZAREA DOCETAXEL MYLAN CONCENTRAT PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ

Este important să citiți întregul conținut al acestui ghid, înainte de prepararea Docetaxel Mylan soluție perfuzabilă.

Recomandări pentru manipularea în condiții de siguranță:

Docetaxelul este un medicament antineoplazic și, ca și în cazul altor substanțe cu potențial toxic, este necesară prudență atunci când acesta se manipulează și când se prepară soluțiile sale. Se recomandă utilizarea mănușilor.

Dacă Docetaxel Mylan concentrat sau soluție perfuzabilă vine în contact cu pielea, spălați-vă imediat și abundent cu apă și săpun. Dacă vine în contact cu mucoasele, spălați-vă imediat cu apă din abundență.

Prepararea pentru administrare intravenoasă

Prepararea soluției perfuzabile

NU UTILIZAȚI alt medicament care conține docetaxel, constând în 2 flacoane (concentrat și solvent) împreună cu acest medicament (Docetaxel Mylan concentrat pentru soluție perfuzabilă, care conține numai 1 flacon).

Docetaxel Mylan concentrat pentru soluție perfuzabilă NU necesită diluare prealabilă cu un solvent și este pregătit pentru a fi adăugat în soluția perfuzabilă.

- Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări și trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului. Pot fi necesare mai mult de un flacon de concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru a obține doza necesară pentru pacient. De exemplu, pentru o doză de 140 mg docetaxel ar fi necesari 7 ml docetaxel concentrat pentru soluție perfuzabilă.
- Extrageți printr-o tehnică aseptică doza necesară de concentrat pentru soluție perfuzabilă, utilizând o seringă calibrată.

Concentrația de docetaxel din Docetaxel Mylan este de 20 mg/ml.

- Apoi, injectați printr-o singură injecție (o singură perforare) într-o pungă pentru perfuzie sau într-un flacon, fiecare cu capacitatea de 250 ml, care conțin fie soluție perfuzabilă de glucoză 5%, fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Dacă este necesară o doză de docetaxel mai mare de 190 mg, se utilizează un volum mai mare de glucoză sau de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), astfel încât să nu se depășească concentrația de docetaxel de 0,74 mg/ml soluție perfuzabilă.
- Se agită manual punga sau flaconul de perfuzie, prin mișcări de rotație.
- Din punct de vedere microbiologic, reconstituirea/diluarea trebuie să aibă loc în condiții controlate și aseptice și medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.
- Odată introdusă în punga pentru perfuzie conform recomandărilor, soluția perfuzabilă de docetaxel este stabilă timp de 6 ore dacă este păstrată la temperaturi sub 25°C. Aceasta trebuie utilizată în decurs de 6 ore (incluzând timpul alocat administrării perfuziei intravenoase cu durata de o oră).
- În plus, stabilitatea fizică și chimică a soluției perfuzabile în curs de utilizare, preparată conform recomandărilor, a fost demonstrată pentru o perioadă de până la 48 ore atunci când este păstrată în pungi non-PVC la temperaturi cuprinse între 2 și 8°C.
- Soluția perfuzabilă de docetaxel este suprasaturată, prin urmare poate cristaliza în timp. În cazul în care apar cristale, soluția nu mai poate fi utilizată și trebuie aruncată.
- Similar tuturor medicamentelor pentru administrare parenterală, soluția perfuzabilă trebuie verificată vizual înainte de utilizare; soluțiile care conțin precipitat trebuie aruncate.

Eliminare:

Toate materialele care au fost utilizate pentru diluare și administrare trebuie eliminate în conformitate cu procedurile standard. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Prospect: Informații pentru pacient
Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Docetaxel

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Docetaxel Mylan **80 mg/4 ml** și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Docetaxel Mylan **80 mg/4 ml**
3. Cum să utilizați Docetaxel Mylan **80 mg/4 ml**
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Docetaxel Mylan **80 mg/4 ml**
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml și pentru ce se utilizează

Docetaxelul este o substanță derivată din acele copacului tisa.

Docetaxelul aparține grupului de medicamente antineoplazice denumite taxoide.

Docetaxel Mylan v-a fost prescris de medicul dumneavoastră pentru tratamentul cancerului de sân, al anumitor forme ale celui bronhopulmonar (altul decât cel cu celule mici), al cancerului de prostată, al cancerului gastric sau al cancerului capului și gâtului:

- Pentru tratamentul cancerului de sân în stadiu avansat, docetaxel vă poate fi administrat fie singur, fie în asociere cu doxorubicină, trastuzumab sau capecitabină.
- Pentru tratamentul cancerului de sân în stadiu precoce cu sau fără afectare a ganglionilor limfatici, docetaxel vă poate fi administrat în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă.
- Pentru tratamentul cancerului bronhopulmonar, docetaxel vă poate fi administrat fie singur, fie în asociere cu cisplatină.
- Pentru tratamentul cancerului de prostată, docetaxel vă este administrat în asociere cu prednison sau prednisolon.
- Pentru tratamentul cancerului gastric metastazat, docetaxel este administrat în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil.
- Pentru tratamentul cancerului capului și gâtului, docetaxel se administrează în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Nu trebuie să vi se administreze Docetaxel Mylan

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

Atenționări și precauții

Înainte de fiecare administrare a Docetaxel Mylan, vi se vor efectua analize ale sângelui pentru a se verifica dacă numărul de celule din sânge și funcția ficatului sunt suficiente pentru a primi Docetaxel Mylan. În caz de tulburări ale celulelor albe ale sângelui, puteți avea asociate febră sau infecții.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți probleme cu vederea. În cazul în care aveți probleme cu vederea, în special dacă aveți vedere încețoșată, trebuie să vi se examineze imediat ochii și vederea.

Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă apar probleme la nivelul plămânilor sau dacă cele existente se agravează (febră, senzație de lipsă de aer sau tuse). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă oprească imediat tratamentul.

Vi se va spune să luați premedicație constând într-un glucocorticoid oral, cum este dexametazona, începând cu o zi înainte de administrarea Docetaxel Mylan și în continuare, timp de una sau două zile după aceasta, pentru a scădea la minim anumite reacții adverse care pot să apară după perfuzia cu Docetaxel Mylan, în special reacții alergice și retenție de lichide (umflarea mâinilor, plantei, picioarelor sau creștere în greutate).

În timpul tratamentului, este posibil să vi se administreze alte medicamente pentru menținerea numărului de celule sanguine.

Docetaxel Mylan conține alcool. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă suferiți de alcoolism sau dacă aveți insuficiență hepatică. Vezi, de asemenea, pct. de mai jos „Docetaxel Mylan conține alcool etilic”.

Docetaxel Mylan împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului spitalului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Acest lucru este necesar, deoarece Docetaxel Mylan sau celălalt medicament pot să nu acționeze așa cum se așteaptă și dumneavoastră puteți să aveți mai ușor reacții adverse.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Docetaxel Mylan NU trebuie administrat dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care este clar indicat de către medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament și trebuie să utilizați o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului, deoarece Docetaxel Mylan poate avea efecte nedorite pentru produsul de concepție (făt). Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Docetaxel Mylan.

Dacă sunteți bărbat și sunteți tratat cu Docetaxel Mylan, sunteți sfătuit să nu încercați să aveți copii în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratament și să cereți sfatul privind oportunitatea conservării spermei înainte de tratament, deoarece docetaxelul poate afecta fertilitatea la bărbați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Docetaxel Mylan conține alcool etilic

Acest medicament conține etanol (alcool) 50% din volum, adică până la 1,58 g pe flacon, echivalent cu 40 ml bere sau 17 ml vin pe flacon.

Poate avea efecte nedorite la pacienții cu alcoolism.

A se lua în considerare la gravide sau la femeile care alăptează, copii și grupuri cu risc crescut, cum sunt pacienții cu boli hepatice sau epilepsie.

Cantitatea de alcool conținută în acest medicament poate influența efectele altor medicamente.

Cantitatea de alcool conținută în acest medicament poate afecta capacitatea pacienților de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Docetaxel Mylan vă va fi administrat de către personalul medical.

Doza uzuală

Doza uzuală va depinde de greutatea dumneavoastră și de starea dumneavoastră generală. Medicul dumneavoastră vă va calcula aria suprafeței corporale în metri pătrați (m²) și va determina doza pe care trebuie să o primiți.

Modul și calea de administrare

Docetaxel Mylan vă va fi administrat prin perfuzie într-o venă (cale intravenoasă). Durata perfuziei este de aproximativ o oră, timp în care veți sta în spital.

Frecvența de administrare

De obicei, vi se va administra câte o perfuzie o dată la 3 săptămâni.

Medicul dumneavoastră poate modifica doza și frecvența administrărilor, în funcție de analizele de sânge, de starea dumneavoastră generală și de răspunsul dumneavoastră la Docetaxel Mylan. Vă rugăm să informați medicul dumneavoastră în special în caz de diaree, leziuni în cavitatea bucală, senzație de amorțeală sau înțepături sau febră și să-i dați rezultatele analizelor de sânge. Această informație îi va permite să decidă dacă este necesară o reducere a dozei.

Dacă aveți orice nelămurire referitoare la utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul din spital.

4. Reacții adverse posibile

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

Medicul va discuta despre acestea cu dumneavoastră și vă va explica potențialele riscuri și beneficii ale tratamentului dumneavoastră.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la Docetaxel Mylan singur sunt: scăderea numărului de celule roșii sau de celule albe sanguine, cădere a părului, greață, vărsături, leziuni în cavitatea bucală, diaree și oboseală.

Severitatea reacțiilor adverse la Docetaxel Mylan poate fi crescută când Docetaxel Mylan este administrat în asociere cu alte chimioterapice.

În timpul perfuziei efectuate în spital, următoarele reacții alergice (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane):

- înroșirea feței, reacții pe piele, mâncărimi
- senzație de apăsare în piept, respirație îngreunată
- febră sau frisoane
- dureri de spate
- tensiune arterială scăzută.

Este posibil să apară reacții mai severe.

Personalul medical din spital vă va supraveghea cu atenție starea în timpul tratamentului. Spuneți imediat dacă observați oricare dintre aceste efecte.

Între două perfuzii cu Docetaxel Mylan pot să apară următoarele, iar frecvența poate varia în funcție de asocierea de medicamente primită.

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecții, scăderea numărului de celule sanguine roșii (anemie) sau albe (importante pentru combaterea infecțiilor) și a plachetelor sanguine
- febră: dacă apare, trebuie să spuneți imediat medicului
- reacții alergice, după cum sunt descrise mai sus
- lipsa poftei de mâncare (anorexie)
- insomnie
- senzație de amorțeală sau înțepături sau durere la nivelul articulațiilor sau mușchilor
- durere de cap
- modificări ale gustului
- inflamație a ochiului sau lăcrimare crescută
- umflare datorită drenajului limfatic insuficient
- senzație de lipsă de aer
- secreții nazale, inflamație la nivelul gâtului și nasului; tuse
- sângerare nazală
- leziuni în cavitatea bucală
- disconfort gastric, inclusiv greață, vărsături și diaree, constipație
- durere abdominală
- indigestie
- căderea părului (în cele mai multe cazuri creșterea normală a părului trebuie să se reia)
- înroșirea și umflarea palmelor sau tălpilor, care pot determina cojirea pielii (posibil să apară, de asemenea, pe brațe, pe față sau pe corp)
- schimbarea culorii unghiilor, care pot să cadă
- dureri musculare; durere de spate sau durere osoasă
- modificare sau absență a menstruației
- umflarea mâinilor, picioarelor, membrelor inferioare
- oboseală sau simptome asemănătoare gripei
- creștere sau scădere în greutate.

Frecvente (pot apărea la 1 până la 10 persoane):

- infecție fungică a gurii (candidoză orală)
- deshidratare
- amețeli
- afectare a auzului
- scădere a tensiunii arteriale; bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- insuficiență cardiacă
- esofagită
- uscăciune a gurii
- înghițire dificilă sau dureroasă
- hemoragie
- enzime hepatice crescute (de unde rezultă necesitatea analizelor de sânge regulate).

Mai puțin frecvente (pot apărea până la 1 din 100 persoane):

- pierderea temporară a stării de conștiență
- reacții pe piele la locul injectării, flebită (inflamație a venelor) sau umflare
- inflamație a colonului, a intestinului subțire, perforație intestinală
- cheaguri de sânge.

Frecvență necunoscută:

- boală pulmonară interstițială (inflamație la nivelul plămânilor, care provoacă tuse și respirație îngreunată. Inflamația la nivelul plămânilor se poate, de asemenea, instala atunci când terapia cu docetaxel este utilizată împreună cu radioterapie)
- pneumonie (infecție la nivelul plămânilor)
- fibroză pulmonară (cicatrici și îngroșări la nivelul plămânilor, cu senzație de lipsă de aer).
- vedere încețoșată, din cauza umflării retinei în interiorul ochilor (edem macular cistoid)
- scădere a valorilor sodiului în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta de flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Utilizați flaconul imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Din punct de vedere microbiologic, reconstituirea/diluarea trebuie să aibă loc în condiții controlate și aseptice.

Utilizați medicamentul imediat după ce acesta este adăugat în punga non-PVC pentru perfuzie. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să fie mai mari de 6 ore la temperaturi sub 25°C, incluzând timpul alocat administrării perfuziei intravenoase la pacient, cu durata de o oră.

Stabilitatea fizică și chimică a soluției perfuzabile în curs de utilizare, preparată conform recomandărilor, a fost demonstrată pentru o perioadă de până la 48 ore atunci când este păstrată în pungi non-PVC la temperaturi cuprinse între 2 și 8°C.

Soluția perfuzabilă de docetaxel este suprasaturată, prin urmare poate cristaliza în timp. În cazul în care apar cristale, soluția nu mai poate fi utilizată și trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Substanța activă este docetaxelul. Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține docetaxel 20 mg (anhidru).

Un flacon conține docetaxel 80 mg.

Celelalte componente sunt polisorbat 80, etanol anhidru și acid citric.

Cum arată Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml și conținutul ambalajului

Docetaxel Mylan concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție de culoare galben-pal până la galben-maroniu.

Concentratul este disponibil în flacon din sticlă incoloră cu dop de cauciuc și capac din plastic tip flip-off.

Fiecare flacon conține 1 ml concentrat.

Fiecare cutie conține 1 sau 5 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Franța

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

Espania

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

GHID DE PREPARARE PENTRU UTILIZAREA DOCETAXEL MYLAN CONCENTRAT PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ

Este important să citiți întregul conținut al acestui ghid, înainte de prepararea Docetaxel Mylan soluție perfuzabilă.

Recomandări pentru manipularea în condiții de siguranță:

Docetaxelul este un medicament antineoplazic și, ca și în cazul altor substanțe cu potențial toxic, este necesară prudență atunci când acesta se manipulează și când se prepară soluțiile sale. Se recomandă utilizarea mănușilor.

Dacă Docetaxel Mylan concentrat sau soluție perfuzabilă vine în contact cu pielea, spălați-vă imediat și abundent cu apă și săpun. Dacă vine în contact cu mucoasele, spălați-vă imediat cu apă din abundență.

Prepararea pentru administrare intravenoasă

Prepararea soluției perfuzabile

NU UTILIZAȚI alt medicament care conține docetaxel, constând în 2 flacoane (concentrat și solvent) împreună cu acest medicament (Docetaxel Mylan concentrat pentru soluție perfuzabilă, care conține numai 1 flacon).

Docetaxel Mylan concentrat pentru soluție perfuzabilă NU necesită diluare prealabilă cu un solvent și este pregătit pentru a fi adăugat în soluția perfuzabilă.

- Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări și trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului. Pot fi necesare mai mult de un flacon de concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru a obține doza necesară pentru pacient. De exemplu, pentru o doză de 140 mg docetaxel ar fi necesari 7 ml docetaxel concentrat pentru soluție perfuzabilă.
- Extrageți printr-o tehnică aseptică doza necesară de concentrat pentru soluție perfuzabilă, utilizând o seringă calibrată.

Concentrația de docetaxel din Docetaxel Mylan este de 20 mg/ml.

- Apoi, injectați printr-o singură injecție (o singură perforare) într-o pungă pentru perfuzie sau într-un flacon, fiecare cu capacitatea de 250 ml, care conțin fie soluție perfuzabilă de glucoză 5%, fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Dacă este necesară o doză de docetaxel mai mare de 190 mg, se utilizează un volum mai mare de glucoză sau de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), astfel încât să nu se depășească concentrația de docetaxel de 0,74 mg/ml soluție perfuzabilă.
- Se agită manual punga sau flaconul de perfuzie, prin mișcări de rotație.
- Din punct de vedere microbiologic, reconstituirea/diluarea trebuie să aibă loc în condiții controlate și aseptice și medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.
- Odată introdusă în punga pentru perfuzie conform recomandărilor, soluția perfuzabilă de docetaxel este stabilă timp de 6 ore dacă este păstrată la temperaturi sub 25°C. Aceasta trebuie utilizată în decurs de 6 ore (incluzând timpul alocat administrării perfuziei intravenoase cu durata de o oră).
- În plus, stabilitatea fizică și chimică a soluției perfuzabile în curs de utilizare, preparată conform recomandărilor, a fost demonstrată pentru o perioadă de până la 48 ore atunci când este păstrată în pungi non-PVC la temperaturi cuprinse între 2 și 8°C.
- Soluția perfuzabilă de docetaxel este suprasaturată, prin urmare poate cristaliza în timp. În cazul în care apar cristale, soluția nu mai poate fi utilizată și trebuie aruncată.
- Similar tuturor medicamentelor pentru administrare parenterală, soluția perfuzabilă trebuie verificată vizual înainte de utilizare; soluțiile care conțin precipitat trebuie aruncate.

Eliminare:

Toate materialele care au fost utilizate pentru diluare și administrare trebuie eliminate în conformitate cu procedurile standard. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Prospect: Informații pentru pacient
Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Docetaxel

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Docetaxel Mylan **200 mg/10 ml** și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Docetaxel Mylan **200 mg/10 ml**
3. Cum să utilizați Docetaxel Mylan **200 mg/10 ml**
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Docetaxel Mylan **200 mg/10 ml**
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml și pentru ce se utilizează

Docetaxelul este o substanță derivată din acele copacului tisa.

Docetaxelul aparține grupului de medicamente antineoplazice denumite taxoide.

Docetaxel Mylan v-a fost prescris de medicul dumneavoastră pentru tratamentul cancerului de sân, al anumitor forme ale celui bronhopulmonar (altul decât cel cu celule mici), al cancerului de prostată, al cancerului gastric sau al cancerului capului și gâtului:

- Pentru tratamentul cancerului de sân în stadiu avansat, docetaxel vă poate fi administrat fie singur, fie în asociere cu doxorubicină, trastuzumab sau capecitabină.
- Pentru tratamentul cancerului de sân în stadiu precoce cu sau fără afectare a ganglionilor limfatici, docetaxel vă poate fi administrat în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă.
- Pentru tratamentul cancerului bronhopulmonar, docetaxel vă poate fi administrat fie singur, fie în asociere cu cisplatină.
- Pentru tratamentul cancerului de prostată, docetaxel vă este administrat în asociere cu prednison sau prednisolon.
- Pentru tratamentul cancerului gastric metastazat, docetaxel este administrat în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil.
- Pentru tratamentul cancerului capului și gâtului, docetaxel se administrează în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Nu trebuie să vi se administreze Docetaxel Mylan

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

Atenționări și precauții

Înainte de fiecare administrare a Docetaxel Mylan, vi se vor efectua analize ale sângelui pentru a se verifica dacă numărul de celule din sânge și funcția ficatului sunt suficiente pentru a primi Docetaxel Mylan. În caz de tulburări ale celulelor albe ale sângelui, puteți avea asociate febră sau infecții.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți probleme cu vederea. În cazul în care aveți probleme cu vederea, în special dacă aveți vedere încețoșată, trebuie să vi se examineze imediat ochii și vederea.

Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă apar probleme la nivelul plămânilor sau dacă cele existente se agravează (febră, senzație de lipsă de aer sau tuse). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă oprească imediat tratamentul.

Vi se va spune să luați premedicație constând într-un glucocorticoid oral, cum este dexametazona, începând cu o zi înainte de administrarea Docetaxel Mylan și în continuare, timp de una sau două zile după aceasta, pentru a scădea la minim anumite reacții adverse care pot să apară după perfuzia cu Docetaxel Mylan, în special reacții alergice și retenție de lichide (umflarea mâinilor, plantei, picioarelor sau creștere în greutate).

În timpul tratamentului, este posibil să vi se administreze alte medicamente pentru menținerea numărului de celule sanguine.

Docetaxel Mylan conține alcool. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă suferiți de alcoolism sau dacă aveți insuficiență hepatică. Vezi, de asemenea, pct. de mai jos „Docetaxel Mylan conține alcool etilic”.

Docetaxel Mylan împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului spitalului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Acest lucru este necesar, deoarece Docetaxel Mylan sau celălalt medicament pot să nu acționeze așa cum se așteaptă și dumneavoastră puteți să aveți mai ușor reacții adverse.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Docetaxel Mylan NU trebuie administrat dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care este clar indicat de către medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament și trebuie să utilizați o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului, deoarece Docetaxel Mylan poate avea efecte nedorite pentru produsul de concepție (făt). Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Docetaxel Mylan.

Dacă sunteți bărbat și sunteți tratat cu Docetaxel Mylan, sunteți sfătuit să nu încercați să aveți copii în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratament și să cereți sfatul privind oportunitatea conservării spermei înainte de tratament, deoarece docetaxelul poate afecta fertilitatea la bărbați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Docetaxel Mylan conține alcool etilic

Acest medicament conține etanol (alcool) 50% din volum, adică până la 3,95 g pe flacon, echivalent cu 100 ml bere sau 40 ml vin pe flacon.

Poate avea efecte nedorite la pacienții cu alcoolism.

A se lua în considerare la gravide sau la femeile care alăptează, copii și grupuri cu risc crescut, cum sunt pacienții cu boli hepatice sau epilepsie.

Cantitatea de alcool conținută în acest medicament poate influența efectele altor medicamente.

Cantitatea de alcool conținută în acest medicament poate afecta capacitatea pacienților de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Docetaxel Mylan vă va fi administrat de către personalul medical.

Doza uzuală

Doza uzuală va depinde de greutatea dumneavoastră și de starea dumneavoastră generală. Medicul dumneavoastră vă va calcula aria suprafeței corporale în metri pătrați (m²) și va determina doza pe care trebuie să o primiți.

Modul și calea de administrare

Docetaxel Mylan vă va fi administrat prin perfuzie într-o venă (cale intravenoasă). Durata perfuziei este de aproximativ o oră, timp în care veți sta în spital.

Frecvența de administrare

De obicei, vi se va administra câte o perfuzie o dată la 3 săptămâni.

Medicul dumneavoastră poate modifica doza și frecvența administrărilor, în funcție de analizele de sânge, de starea dumneavoastră generală și de răspunsul dumneavoastră la Docetaxel Mylan. Vă rugăm să informați medicul dumneavoastră în special în caz de diaree, leziuni în cavitatea bucală, senzație de amorțeală sau înțepături sau febră și să-i dați rezultatele analizelor de sânge. Această informație îi va permite să decidă dacă este necesară o reducere a dozei.

Dacă aveți orice nelămurire referitoare la utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul din spital.

4. Reacții adverse posibile

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

Medicul va discuta despre acestea cu dumneavoastră și vă va explica potențialele riscuri și beneficii ale tratamentului dumneavoastră.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la Docetaxel Mylan singur sunt: scăderea numărului de celule roșii sau de celule albe sanguine, cădere a părului, greață, vărsături, leziuni în cavitatea bucală, diaree și oboseală.

Severitatea reacțiilor adverse la Docetaxel Mylan poate fi crescută când Docetaxel Mylan este administrat în asociere cu alte chimioterapice.

În timpul perfuziei efectuate în spital, următoarele reacții alergice (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane):

- înroșirea feței, reacții pe piele, mâncărimi
- senzație de apăsare în piept, respirație îngreunată
- febră sau frisoane
- dureri de spate
- tensiune arterială scăzută.

Este posibil să apară reacții mai severe.

Personalul medical din spital vă va supraveghea cu atenție starea în timpul tratamentului. Spuneți imediat dacă observați oricare dintre aceste efecte.

Între două perfuzii cu Docetaxel Mylan pot să apară următoarele, iar frecvența poate varia în funcție de asocierea de medicamente primită.

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecții, scăderea numărului de celule sanguine roșii (anemie) sau albe (importante pentru combaterea infecțiilor) și a plachetelor sanguine
- febră: dacă apare, trebuie să spuneți imediat medicului
- reacții alergice, după cum sunt descrise mai sus
- lipsa poftei de mâncare (anorexie)
- insomnie
- senzație de amorțeală sau înțepături sau durere la nivelul articulațiilor sau mușchilor
- durere de cap
- modificări ale gustului
- inflamație a ochiului sau lăcrimare crescută
- umflare datorită drenajului limfatic insuficient
- senzație de lipsă de aer
- secreții nazale, inflamație la nivelul gâtului și nasului; tuse
- sângerare nazală
- leziuni în cavitatea bucală
- disconfort gastric, inclusiv greață, vărsături și diaree, constipație
- durere abdominală
- indigestie
- căderea părului (în cele mai multe cazuri creșterea normală a părului trebuie să se reia)
- înroșirea și umflarea palmelor sau tălpilor, care pot determina cojirea pielii (posibil să apară, de asemenea, pe brațe, pe față sau pe corp)
- schimbarea culorii unghiilor, care pot să cadă
- dureri musculare; durere de spate sau durere osoasă
- modificare sau absență a menstruației
- umflarea mâinilor, picioarelor, membrelor inferioare
- oboseală sau simptome asemănătoare gripei
- creștere sau scădere în greutate.

Frecvente (pot apărea la 1 până la 10 persoane):

- infecție fungică a gurii (candidoză orală)
- deshidratare
- amețeli
- afectare a auzului
- scădere a tensiunii arteriale; bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- insuficiență cardiacă
- esofagită
- uscăciune a gurii
- înghițire dificilă sau dureroasă
- hemoragie
- enzime hepatice crescute (de unde rezultă necesitatea analizelor de sânge regulate).

Mai puțin frecvente (pot apărea până la 1 din 100 persoane):

- pierderea temporară a stării de conștiență
- reacții pe piele la locul injectării, flebită (inflamație a venelor) sau umflare
- inflamație a colonului, a intestinului subțire, perforație intestinală
- cheaguri de sânge.

Frecvență necunoscută:

- boală pulmonară interstițială (inflamație la nivelul plămânilor, care provoacă tuse și respirație îngreunată. Inflamația la nivelul plămânilor se poate, de asemenea, instala atunci când terapia cu docetaxel este utilizată împreună cu radioterapie)
- pneumonie (infecție la nivelul plămânilor)
- fibroză pulmonară (cicatrici și îngroșări la nivelul plămânilor, cu senzație de lipsă de aer).
- vedere încețoșată, din cauza umflării retinei în interiorul ochilor (edem macular cistoid)
- scădere a valorilor sodiului în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta de flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Utilizați flaconul imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Din punct de vedere microbiologic, reconstituirea/diluarea trebuie să aibă loc în condiții controlate și aseptice.

Utilizați medicamentul imediat după ce acesta este adăugat în punga non-PVC pentru perfuzie. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să fie mai mari de 6 ore la temperaturi sub 25°C, incluzând timpul alocat administrării perfuziei intravenoase la pacient, cu durata de o oră.

Stabilitatea fizică și chimică a soluției perfuzabile în curs de utilizare, preparată conform recomandărilor, a fost demonstrată pentru o perioadă de până la 48 ore atunci când este păstrată în pungi non-PVC la temperaturi cuprinse între 2 și 8°C.

Soluția perfuzabilă de docetaxel este suprasaturată, prin urmare poate cristaliza în timp. În cazul în care apar cristale, soluția nu mai poate fi utilizată și trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Substanța activă este docetaxelul. Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține docetaxel 20 mg (anhidru).

Un flacon conține docetaxel 200 mg.

Celelalte componente sunt polisorbat 80, etanol anhidru și acid citric.

Cum arată Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml și conținutul ambalajului

Docetaxel Mylan concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție de culoare galben-pal până la galben-maroniu.

Concentratul este disponibil în flacon din sticlă incoloră cu dop de cauciuc și capac din plastic tip flip-off.

Fiecare flacon conține 1 ml concentrat.

Fiecare cutie conține 1 sau 5 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Franța

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

Espania

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

GHID DE PREPARARE PENTRU UTILIZAREA DOCETAXEL MYLAN CONCENTRAT PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ

Este important să citiți întregul conținut al acestui ghid, înainte de prepararea Docetaxel Mylan soluție perfuzabilă.

Recomandări pentru manipularea în condiții de siguranță:

Docetaxelul este un medicament antineoplazic și, ca și în cazul altor substanțe cu potențial toxic, este necesară prudență atunci când acesta se manipulează și când se prepară soluțiile sale. Se recomandă utilizarea mănușilor.

Dacă Docetaxel Mylan concentrat sau soluție perfuzabilă vine în contact cu pielea, spălați-vă imediat și abundent cu apă și săpun. Dacă vine în contact cu mucoasele, spălați-vă imediat cu apă din abundență.

Prepararea pentru administrare intravenoasă

Prepararea soluției perfuzabile

NU UTILIZAȚI alt medicament care conține docetaxel, constând în 2 flacoane (concentrat și solvent) împreună cu acest medicament (Docetaxel Mylan concentrat pentru soluție perfuzabilă, care conține numai 1 flacon).

Docetaxel Mylan concentrat pentru soluție perfuzabilă NU necesită diluare prealabilă cu un solvent și este pregătit pentru a fi adăugat în soluția perfuzabilă.

- Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări și trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului. Pot fi necesare mai mult de un flacon de concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru a obține doza necesară pentru pacient. De exemplu, pentru o doză de 140 mg docetaxel ar fi necesari 7 ml docetaxel concentrat pentru soluție perfuzabilă.
- Extrageți printr-o tehnică aseptică doza necesară de concentrat pentru soluție perfuzabilă, utilizând o seringă calibrată.

Concentrația de docetaxel din Docetaxel Mylan este de 20 mg/ml.

- Apoi, injectați printr-o singură injecție (o singură perforare) într-o pungă pentru perfuzie sau într-un flacon, fiecare cu capacitatea de 250 ml, care conțin fie soluție perfuzabilă de glucoză 5%, fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Dacă este necesară o doză de docetaxel mai mare de 190 mg, se utilizează un volum mai mare de glucoză sau de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), astfel încât să nu se depășească concentrația de docetaxel de 0,74 mg/ml soluție perfuzabilă.
- Se agită manual punga sau flaconul de perfuzie, prin mișcări de rotație.
- Din punct de vedere microbiologic, reconstituirea/diluarea trebuie să aibă loc în condiții controlate și aseptice și medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.
- Odată introdusă în punga pentru perfuzie conform recomandărilor, soluția perfuzabilă de docetaxel este stabilă timp de 6 ore dacă este păstrată la temperaturi sub 25°C. Aceasta trebuie utilizată în decurs de 6 ore (incluzând timpul alocat administrării perfuziei intravenoase cu durata de o oră).
- În plus, stabilitatea fizică și chimică a soluției perfuzabile în curs de utilizare, preparată conform recomandărilor, a fost demonstrată pentru o perioadă de până la 48 ore atunci când este păstrată în pungi non-PVC la temperaturi cuprinse între 2 și 8°C.
- Soluția perfuzabilă de docetaxel este suprasaturată, prin urmare poate cristaliza în timp. În cazul în care apar cristale, soluția nu mai poate fi utilizată și trebuie aruncată.
- Similar tuturor medicamentelor pentru administrare parenterală, soluția perfuzabilă trebuie verificată vizual înainte de utilizare; soluțiile care conțin precipitat trebuie aruncate.

Eliminare:

Toate materialele care au fost utilizate pentru diluare și administrare trebuie eliminate în conformitate cu procedurile standard. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.