

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon unidoză de Docetaxel Teva Pharma concentrat conține docetaxel (anhidru) 20 mg.
Fiecare mililitru de concentrat conține docetaxel 27,73 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon cu concentrat conține 25,1% (m/m) etanol anhidru.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă

Concentratul este o soluție limpede, vâscoasă, de culoare galbenă până la galben-maroniu.

Solventul este o soluție incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer mamar

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

Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

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

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 și cancerul bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, 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 durata de o oră, o dată la 3 săptămâni.

Cancer mamar

Pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, doza recomandată de docetaxel în monoterapie este de 100 mg/m².

Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

La pacienții cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, netratați anterior cu chimioterapice, 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).

Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

Aspecte generale

Docetaxelul trebuie administrat când numărul neutrofililor 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/m² la 75 mg/m² și/sau de la 75 la 60 mg/m². Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacții la doza de 60 mg/m², tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

În asociere cu cisplatină

La pacienții cărora li se stabilește doza inițială de docetaxel de 75 mg/m² 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 nonhematologice grave, doza de docetaxel în ciclurile următoare trebuie redusă la 65 mg/m². Pentru ajustarea dozelor de cisplatină, vezi rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

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 $> \text{LSVN}$ 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.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Docetaxel Teva Pharma 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 Teva Pharma la copii și adolescenți pentru indicațiile de cancer mamar, cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici și cancer de prostată.

Persoane vârstnice

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile $< 1500/\text{mm}^3$.

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

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

Reacții de hipersensibilitate

Pacienții trebuie supravegheați cu atenție pentru apariția reacțiilor de hipersensibilitate, îndeosebi în timpul primei și celei de-a doua perfuzii. Reacțiile de hipersensibilitate pot să apară în decurs de câteva minute după începerea perfuziei 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/m^2 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/m^2 , iar TFH trebuie efectuate la începutul și înainte de fiecare ciclu de tratament (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu bilirubinemie $> \text{LSVN}$ 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 $> 1,5 \times \text{LSVN}$, asociat cu fosfatază alcalină $> 2,5 \times \text{LSVN}$ și bilirubină $> 1 \times \text{LSVN}$; 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).

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).

Leucemie

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 (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 (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 de $\geq 10\%$ 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 $\geq 10\%$ 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.

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, terfenadina, ketoconazolul, eritromicina și troleandomicina. Ca rezultat, în cazul tratării concomitente a pacienților cu aceste medicamente, este necesară prudență, datorită riscului potențial de interacțiuni semnificative.

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.

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

Au fost raportate cazuri clinice care corespund unei creșteri a toxicității docetaxelului, atunci când a fost asociat cu ritonavirul. Mecanismul care stă la baza acestei interacțiuni este inhibarea CYP3A4, principala izoenzimă implicată în metabolizarea docetaxelului de către ritonavir. Pe baza extrapolării unui studiu de farmacocinetică cu ketoconazol, efectuat la 7 pacienți, trebuie luată în considerare o scădere a dozei de docetaxel cu 50% în cazul în care pacienții necesită administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A4, precum medicamentele antifungice azolice, ritonavirul și unele macrolide (claritromicină, telitromicină).

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 în perioada 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 masculină (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 posibile sau probabil legate de administrarea de docetaxel au fost obținute de la:

- 1312 și 121 pacienți care au primit docetaxel 100 mg/m², respectiv 75 mg/m² în monoterapie.
- 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) și 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 caracterizat prin hipotensiune arterială și/sau bronhospasm sau erupții cutanate/eritem generalizate (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului nervos

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

Afectiuni 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 descumare, 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
---	----------------------------------	---------------------------	-------------------------------------

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%; inclusiv sepsis și pneumonie, letale în 1,7%)	Infecții asociate cu neutropenie de G4 (G3/4: 4,6%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 76,4%); Anemie (G3/4: 8,9%); Neutropenie febrilă	Trombocitopenie (G4: 0,2%)	
Tulburări ale sistemului imunitar	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; Hemoragie	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee (severă: 2,7%)		
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită (G3/4: 5,3%); Diaree (G3/4: 4%); Greață (G3/4: 4%); Vărsături (G3/4: 3%)	Constipație (severă: 0,2%); Durere abdominală (severă: 1%); Hemoragie gastrointestinală (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 musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (severă: 1,4%)	Artralgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Retenție de lichide (severă: 6,5%); Astenie (severă: 11,2%); Durere	Reacție la locul perfuziei; Durere toracică de etiologie non-cardiacă (severă: 0,4%)	
Investigații diagnostice		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 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 mamar la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în monoterapie:

Baza de date MedDRA peapparate, 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%)	Neutropenia 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
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 musculoscheletice 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 bilirubinei sanguine de 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	Infecții (G3/4: 7,8 %)		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 91,7%); Anemie (G3/4: 9,4%); Neutropenie febrilă; Trombocitopenie (G4: 0,8%)		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilizare (G3/4: 1,2%)	
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică (G3/4: 0,4%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 0,4%)	
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă; Aritmie (fără a fi severă)	
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 5%); Stomatită (G3/4: 7,8%); Diaree (G3/4: 6,2%); Vărsături (G3/4: 5%); Constipație		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Afectări unghiale (severe: 0,4%); Reacție cutanată (fără a fi severă)		
Tulburări musculoscheletice 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 mamar 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	Infecții (G3/4: 5,7%)		
Tulburări	Neutropenie (G4:	Neutropenie febrilă;	

hematologice și limfatice	51,5%); Anemie (G3/4: 6,9%); Trombocitopenie (G4: 0,5%)		
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%)		
Tulburări musculoscheletice 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 musculoskeletice 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; Afecțiuni asemănătoare gripei; Durere toracică; Frisoane	Letargie
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 pacienți 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 antraciclina 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%); Parestezie (G3/4: < 1%)	Amețeli; Cefalee (G3/4: < 1%); Neuropatie periferică

Tulburări oculare	Hipersecreție lacrimală;	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere faringolaringiană (G3/4: 2%)	Dispnee (G3/4: 1%); Tuse (G3/4: < 1%); Epistaxis (G3/4: < 1%)
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită (G3/4: 18%); Diaree (G3/4: 14 %); Greață (G3/4: 6%); Vărsături (G3/4: 4%); Constipație (G3/4: 1%); Durere abdominală (G3/4: 2%); Dispepsie	Durere în abdomenul superior; Xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Sindrom mână/picior (G3/4: 24%); Alopecie (G3/4: 6%); Afectări unghiale (G3/4: 2%)	Dermatită; Erupții cutanate eritematoase (G3/4: < 1 %); Decolorare unghială; Onicoliză (G3/4: 1%)
Tulburări musculoscheletice 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 mamar 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	Alopecie;	Erupții cutanate exfoliative (G3/4: 0,6%)

ale țesutului subcutanat	Afectări unghiale (fără a fi severe)	0,3%)
Tulburări musculoscheletice 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: 2,6%).		
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		Hipersensibilizare (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	Alopecie (G3/4: <0,1%); Afecțiuni cutanate		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
subcutanat	(G3/4: 0,6%); Afectări unghiale (G3/4: 0,4%)		
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 0,7%); Artralgie (G3/4: 0,2%)		
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Amenoree (G3/4: NA)		
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 asocieră cu doxorubicină și ciclofosfamidă 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 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.

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 de pacienți tratați cu TAC și 645 de pacienți tratați cu FAC. La sfârșitul perioadei de urmărire, s-a observat că alopecia este în evoluție la 29 de pacienți (4,2%) tratați cu TAC și 16 pacienți (2,4%) tratați cu 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 paciente din 202 paciente cu amenoree la sfârșitul chimioterapiei.

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 cu limfedem la sfârșitul chimioterapiei.

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

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	Anemie (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%)
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	
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	Greață (G3/4: 0,6%);	Constipație;	

gastrointestinale	Stomatită (G3/4: 4,0%); Diaree (G3/4: 2,9%); Vărsături (G3/4: 0,6%)	Esofagită/disfagie/ odinofagie (G3/4: 0,6%); Durere abdominală; Dispepsie; Hemoragie gastrointestinală (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 musculoscheletice 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%) Neutropenie febrilă		
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilizare
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4:12%)		
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%)	
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	Greață (G3/4: 13,9%);	Dispepsie (G3/4: 0,8%);	

gastrointestinale	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%)	Durere gastrointestinală (G3/4: 1,2%); Hemoragie gastrointestinală (G3/4: 0,4%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (G3/4: 4,0%) Erupție cutanată pruriginoasă	Piele uscată; Exfoliere cutanată	
Tulburări musculoscheletice 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 vizuale 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: taxani, codul ATC: L01CD02

Mecanism de acțiune

Docetaxelul este un agent 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 remanență 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

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 antraciline.

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, $p = 0,54$). Dintre pacientele tratate cu docetaxel, trei (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 (3 cazuri de insuficiență cardiacă congestivă letală).

La pacientele 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 antracicină. 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%).

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 durata 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 cu durata 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 noninferioară 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	--
Număr de pacienți	153	154	157
Rata de răspuns a durerii (%)	34,6	31,2	21,7
Î 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
Î 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.

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.

Distributie

După administrarea unei doze de 100 mg/m^2 în perfuzie intravenoasă cu durata de o oră, s-a realizat o medie a concentrației plasmatice maxime de $3,7 \text{ } \mu\text{g/ml}$, cu ASC de $4,6 \text{ ore} \cdot \mu\text{g/ml}$. Valorile medii ale clearance-ului total și volumului relativ de distribuție la starea de echilibru au fost 21 l/oră și m^2 , 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 ^{14}C 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 util, 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 ($\text{AST și ALT} \geq 1,5$ 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 lichidiană 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 nici un efect al capecitabinei asupra farmacocineticii docetaxelului (C_{max} și ASC) și nici un 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

Concentrat:

Polisorbat 80

Etanol anhidru

Solvent:

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

- 18 luni.
- Soluția „amestec prealabil”: stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 8 ore dacă este păstrată la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C sau la temperatura camerei (sub 25°C). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.
- Soluția perfuzabilă: stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 4 ore la temperatura camerei (sub 25°C). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela.

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

Fiecare cutie conține:

- Un flacon cu concentrat și,
- Un flacon cu solvent

- Flacon cu Docetaxel Teva Pharma 20 mg

Flacon din sticlă incoloră de tip I, cu capacitatea de 6 ml, cu dop din cauciuc bromobutilic și capac detașabil.

Acest flacon conține 0,72 ml dintr-o soluție de docetaxel 27,73 mg/ml în polisorbata 80 (volum de umplere 24,4 mg/0,88 ml). Acest volum de umplere a fost stabilit în timpul dezvoltării docetaxelului pentru a compensa pierderea de lichid în timpul preparării „amestecului prealabil”, datorită formării spumei, aderării la pereții flaconului și a „volumului mort”. Această supraumplere asigură, după diluarea cu întregul conținut al flaconului cu solvent, existența unui volum minim de 2 ml „amestec prealabil”, care poate fi extras, conținând docetaxel 10 mg/ml, care corespunde cantității de 20 mg per flacon, înscrisă pe etichetă.

Flaconul cu solvent pentru Docetaxel Teva Pharma 20 mg

Flacon din sticlă incoloră de tip I, cu capacitatea de 6 ml, cu dop din cauciuc bromobutilic și capac detașabil.

Flaconul cu solvent conține 1,28 ml apă pentru preparate injectabile (volum de umplere 1,71 ml). Adăugarea întregului conținut al flaconului cu solvent la conținutul flaconului de Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă asigură o concentrație a „amestecului prealabil” de docetaxel de 10 mg/ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Docetaxel Teva Pharma este un medicament antineoplazic și, asemenea altor compuși potențial toxici, trebuie ca manipularea și prepararea soluțiilor de Docetaxel Teva Pharma să se facă cu prudență. Se recomandă folosirea mănușilor.

Dacă Docetaxel Teva Pharma concentrat, soluție „amestec prealabil” sau soluție perfuzabilă, ajung în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun. Dacă Docetaxel Teva Pharma concentrat, soluție „amestec prealabil” sau soluție perfuzabilă, ajung în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu multă apă.

Prepararea pentru administrare intravenoasă

a) Prepararea soluției „amestec prealabil” de Docetaxel Teva Pharma (docetaxel 10 mg/ml)

Dacă flacoanele sunt păstrate la frigider, se scoate din frigider doar numărul de cutii de Docetaxel Teva Pharma necesare și se păstrează la temperatura camerei (sub 25°C) timp de 5 minute.

Se extrage printr-o tehnică aseptică, cu ajutorul unei seringi cu ac montat, întregul conținut al flaconului cu solvent pentru Docetaxel Teva Pharma, răsturnând parțial flaconul.

Se injectează întregul conținut în flaconul corespunzător de Docetaxel Teva Pharma.

Se scot seringă și acul și se omogenizează manual amestecul prin mișcări repetate de răsturnare timp de minimum 45 de secunde. Nu se agită.

Se lasă flaconul cu „amestec prealabil” în repaus timp de 5 minute la temperatura camerei (sub 25°C) și apoi se verifică dacă soluția este omogenă și limpede (prezența spumei este normală chiar și după 5 minute, datorită prezenței în formulare a polisorbátului 80).

Soluția „amestec prealabil” conține docetaxel 10 mg/ml și trebuie utilizată imediat după preparare. Cu toate acestea, stabilitatea chimică și fizică a soluției „amestec prealabil” a fost demonstrată timp de 8 ore dacă se păstrează la temperaturi între 2° și 8°C sau la temperatura camerei (sub 25°C).

b) Prepararea soluției perfuzabile

Pentru obținerea dozei necesare unui pacient, poate fi necesar mai mult decât un flacon cu „amestec prealabil”. Pe baza dozei necesare respectivului pacient, exprimată în mg, se extrage printr-o tehnică aseptică volumul de „amestec prealabil” care conține docetaxel 10 mg/ml, cu ajutorul unei seringi gradate cu ac atașat, din numărul corespunzător de flacoane cu „amestec prealabil”. De exemplu, o doză de 140 mg docetaxel necesită 14 ml soluție „amestec prealabil”.

Se injectează volumul necesar de „amestec prealabil” într-o pungă sau flacon de perfuzie de 250 ml care nu este din PVC, 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 200 mg, se utilizează un volum mai mare de glucoză sau de clorură de sodiu (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 balansare.

Soluția perfuzabilă de Docetaxel Teva Pharma trebuie administrată în decurs de 4 ore de la preparare, în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, printr-o tehnică aseptică, în condiții obișnuite de luminozitate și la temperatura camerei (sub 25°C).

Similar tuturor medicamentelor pentru administrare parenterală, soluția „amestec prealabil” și soluția perfuzabilă de Docetaxel Teva Pharma trebuie verificate vizual înainte de utilizare; soluțiile care conțin precipitat trebuie aruncate.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/662/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

21.01.2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon unidoză de Docetaxel Teva Pharma concentrat conține docetaxel (anhidru) 80 mg.
Fiecare mililitru de concentrat conține docetaxel 27,73 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon cu concentrat conține 25,1% (m/m) etanol anhidru.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă

Concentratul este o soluție limpede, vâscoasă, de culoare galbenă până la galben-maroniu.

Solventul este o soluție incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer mamar

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

Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

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

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 și cancerul bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, 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 durata de o oră, o dată la 3 săptămâni.

Cancer mamar

Pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, doza recomandată de docetaxel în monoterapie este de 100 mg/m².

Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

La pacienții cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, netratați anterior cu chimioterapice, 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).

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/m² la 75 mg/m² și/sau de la 75 la 60 mg/m². Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacții la doza de 60 mg/m², tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

În asociere cu cisplatină

La pacienții cărora li se stabilește doza inițială de docetaxel de 75 mg/m² 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 nonhematologice grave, doza de docetaxel în ciclurile următoare trebuie redusă la 65 mg/m². Pentru ajustarea dozelor de cisplatină, vezi rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

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 $> \text{LSVN}$ 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.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Docetaxel Teva Pharma 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 Teva Pharma la copii și adolescenți pentru indicațiile de cancer mamar, cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici și cancer de prostată.

Persoane vârstnice

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile $< 1500/\text{mm}^3$.

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

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

Reacții de hipersensibilitate

Pacienții trebuie supravegheați cu atenție pentru apariția reacțiilor de hipersensibilitate, îndeosebi în timpul primei și celei de-a doua perfuzii. Reacțiile de hipersensibilitate pot să apară în decurs de câteva minute după începerea perfuziei 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/m^2 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/m^2 , iar TFH trebuie efectuate la începutul și înainte de fiecare ciclu de tratament (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu bilirubinemie $> \text{LSVN}$ 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 $> 1,5 \times \text{LSVN}$, asociat cu fosfatază alcalină $> 2,5 \times \text{LSVN}$ și bilirubină $> 1 \times \text{LSVN}$; 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).

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).

Leucemie

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 (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 (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 de $\geq 10\%$ 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 $\geq 10\%$ 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.

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, terfenadina, ketoconazolul, eritromicina și troleandomicina. Ca rezultat, în cazul tratării concomitente a pacienților cu aceste medicamente, este necesară prudență, datorită riscului potențial de interacțiuni semnificative.

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.

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

Au fost raportate cazuri clinice care corespund unei creșteri a toxicității docetaxelului, atunci când a fost asociat cu ritonavirul. Mecanismul care stă la baza acestei interacțiuni este inhibarea CYP3A4, principala izoenzimă implicată în metabolizarea docetaxelului de către ritonavir. Pe baza extrapolării unui studiu de farmacocinetică cu ketoconazol, efectuat la 7 pacienți, trebuie luată în considerare o scădere a dozei de docetaxel cu 50% în cazul în care pacienții necesită administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A4, precum medicamentele antifungice azolice, ritonavirul și unele macrolide (claritromicină, telitromicină).

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 în perioada 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 masculină (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 posibile sau probabil legate de administrarea de docetaxel au fost obținute de la:

- 1312 și 121 pacienți care au primit docetaxel 100 mg/m², respectiv 75 mg/m² în monoterapie.
- 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) și 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 caracterizat prin hipotensiune arterială și/sau bronhospasm sau erupții cutanate/eritem generalizate (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului nervos

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

Afectiuni 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 descumare, 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
---	----------------------------------	---------------------------	-------------------------------------

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%; inclusiv sepsis și pneumonie, letale în 1,7%)	Infecții asociate cu neutropenie de G4 (G3/4: 4,6%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 76,4%); Anemie (G3/4: 8,9%); Neutropenie febrilă	Trombocitopenie (G4: 0,2%)	
Tulburări ale sistemului imunitar	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; Hemoragie	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee (severă: 2,7%)		
Tulburări gastro- intestinale	Stomatită (G3/4: 5,3%); Diaree (G3/4: 4%); Greață (G3/4: 4%); Vărsături (G3/4: 3%)	Constipație (severă: 0,2%); Durere abdominală (severă: 1%); Hemoragie gastrointestinală (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 musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (severă: 1,4%)	Artralgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Retenție de lichide (severă: 6,5%); Astenie (severă: 11,2%); Durere	Reacție la locul perfuziei; Durere toracică de etiologie non-cardiacă (severă: 0,4%)	
Investigații diagnostice		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 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 mamar la administrarea Docetaxel 75 mg/m² în monoterapie:

Baza de date MedDRA peapparate, 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%)	Neutropenia 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
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 musculoscheletice 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 bilirubinei sanguine de 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	Infecții (G3/4: 7,8 %)		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 91,7%); Anemie (G3/4: 9,4%); Neutropenie febrilă; Trombocitopenie (G4: 0,8%)		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilizare (G3/4: 1,2%)	
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică (G3/4: 0,4%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 0,4%)	
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă; Aritmie (fără a fi severă)	
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 5%); Stomatită (G3/4: 7,8%); Diaree (G3/4: 6,2%); Vărsături (G3/4: 5%); Constipație		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Afectări unghiale (severe: 0,4%); Reacție cutanată (fără a fi severă)		
Tulburări musculoscheletice 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 mamar 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	Infecții (G3/4: 5,7%)		
Tulburări	Neutropenie (G4:	Neutropenie febrilă;	

hematologice și limfatice	51,5%); Anemie (G3/4: 6,9%); Trombocitopenie (G4: 0,5%)		
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%)		
Tulburări musculoscheletice 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 musculoskeletice 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; Afecțiuni asemănătoare gripei; Durere toracică; Frisoane	Letargie
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 pacienți 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 antraciclina 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%); Parestezie (G3/4: < 1%)	Amețeli; Cefalee (G3/4: < 1%); Neuropatie periferică

Tulburări oculare	Hipersecreție lacrimală;	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere faringolaringiană (G3/4: 2%)	Dispnee (G3/4: 1%); Tuse (G3/4: < 1%); Epistaxis (G3/4: < 1%)
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită (G3/4: 18%); Diaree (G3/4: 14 %); Greață (G3/4: 6%); Vărsături (G3/4: 4%); Constipație (G3/4: 1%); Durere abdominală (G3/4: 2%); Dispepsie	Durere în abdomenul superior; Xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Sindrom mână/picior (G3/4: 24%); Alopecie (G3/4: 6%); Afectări unghiale (G3/4: 2%)	Dermatită; Erupții cutanate eritematoase (G3/4: < 1 %); Decolorare unghială; Oniciliză (G3/4: 1%)
Tulburări musculoscheletice 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 mamar 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	Alopecie;	Erupții cutanate exfoliative (G3/4:

ale țesutului subcutanat	Afectări unghiale (fără a fi severe)	0,3%)
Tulburări musculoscheletice 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: 2,6%).		
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		Hipersensibilizare (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	Alopecie (G3/4: <0,1%); Afecțiuni cutanate		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
subcutanat	(G3/4: 0,6%); Afectări unghiale (G3/4: 0,4%)		
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 0,7%); Artralgie (G3/4: 0,2%)		
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Amenoree (G3/4: NA)		
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 asocieră cu doxorubicină și ciclofosfamidă 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 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.

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 de pacienți tratați cu TAC și 645 de pacienți tratați cu FAC. La sfârșitul perioadei de urmărire, s-a observat că alopecia este în evoluție la 29 de pacienți (4,2%) tratați cu TAC și 16 pacienți (2,4%) tratați cu 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 paciente din 202 paciente cu amenoree la sfârșitul chimioterapiei.

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 cu limfedem la sfârșitul chimioterapiei.

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

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	Anemie (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%)
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	
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	Greață (G3/4: 0,6%);	Constipație;	

gastrointestinale	Stomatită (G3/4: 4,0%); Diaree (G3/4: 2,9%); Vărsături (G3/4: 0,6%)	Esofagită/disfagie/ odinofagie (G3/4: 0,6%); Durere abdominală; Dispepsie; Hemoragie gastrointestinală (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 musculoscheletice 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%) Neutropenie febrilă		
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilizare
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4:12%)		
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%)	
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	Greață (G3/4: 13,9%);	Dispepsie (G3/4: 0,8%);	

gastrointestinale	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%)	Durere gastrointestinală (G3/4: 1,2%); Hemoragie gastrointestinală (G3/4: 0,4%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (G3/4: 4,0%) Erupție cutanată pruriginoasă	Piele uscată; Exfoliere cutanată	
Tulburări musculoscheletice 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 vizuale 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: taxani, codul ATC: L01CD02

Mecanism de acțiune

Docetaxelul este un agent 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 remanentă 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

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 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, $p = 0,54$). Dintre pacienții tratați cu docetaxel, trei (2%) au întrerupt definitiv tratamentul datorită retenției de lichide, în comparație cu 15 pacienți tratați cu doxorubicină (9%), care au întrerupt definitiv tratamentul datorită toxicității cardiace (3 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 antracilină. Un total de 449 pacienți au fost randomizate pentru a primi fie docetaxel în monoterapie 100 mg/m², în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, fie paclitaxel 175 mg/m², în perfuzie intravenoasă cu durata 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%).

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 durata 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 cu durata 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 noninferioară 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	--
Număr de pacienți	153	154	157
Rata de răspuns a durerii (%)	34,6	31,2	21,7
Î 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
Î 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.

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 μg/ml, cu ASC de 4,6 ore•μg/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 util, 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 (AST și ALT $\geq 1,5$ 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 lichidiană 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 nici un efect al capecitabinei asupra farmacocineticii docetaxelului (C_{max} și ASC) și nici un 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

Concentrat:

Polisorbat 80

Etanol anhidru

Solvent:

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

- 18 luni.
- Soluția „amestec prealabil”: stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 8 ore dacă este păstrată la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C sau la temperatura camerei (sub 25°C). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.
- Soluția perfuzabilă: stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 4 ore la temperatura camerei (sub 25°C). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela.

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

Fiecare cutie conține:

- Un flacon cu concentrat și,
- Un flacon cu solvent

- Flacon cu Docetaxel Teva Pharma 80 mg

Flacon din sticlă incoloră de tip I, cu capacitatea de 15 ml, cu dop din cauciuc bromobutlic și capac detașabil.

Acest flacon conține 2,88 ml dintr-o soluție de docetaxel 27,73 mg/ml în polisorbat 80 (volum de umplere 94,4 mg/3,40 ml). Acest volum de umplere a fost stabilit în timpul dezvoltării docetaxel pentru a compensa pierderea de lichid în timpul preparării „amestecului prealabil”, datorită formării spumei, aderării la pereții flaconului și a "volumului mort". Această supraumplere asigură, după diluarea cu întregul conținut al flaconului cu solvent, existența unui volum minim de 8 ml „amestec prealabil”, care poate fi extras, conținând docetaxel 10 mg/ml, care corespunde cantității de 80 mg per flacon, înscrisă pe etichetă.

Flaconul cu solvent pentru Docetaxel Teva Pharma 80 mg

Flacon din sticlă incoloră de tip I, cu capacitatea de 15 ml, cu dop din cauciuc bromobutlic și capac detașabil.

Flaconul cu solvent conține 5,12 ml apă pentru preparate injectabile (volum de umplere 6,29 ml). Adăugarea întregului conținut al flaconului cu solvent la conținutul flaconului de Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă asigură o concentrație a „amestecului prealabil” de docetaxel de 10 mg/ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Docetaxel Teva Pharma este un medicament antineoplazic și, asemenea altor compuși potențial toxici, trebuie ca manipularea și prepararea soluțiilor de Docetaxel Teva Pharma să se facă cu prudență. Se recomandă folosirea mănușilor.

Dacă Docetaxel Teva Pharma concentrat, soluție „amestec prealabil” sau soluție perfuzabilă, ajung în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun. Dacă Docetaxel Teva Pharma concentrat, soluție „amestec prealabil” sau soluție perfuzabilă, ajung în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu multă apă.

Prepararea pentru administrare intravenoasă

a) Prepararea soluției „amestec prealabil” de Docetaxel Teva Pharma (docetaxel 10 mg/ml)

Dacă flacoanele sunt păstrate la frigider, se scoate din frigider doar numărul de cutii de Docetaxel Teva Pharma necesare și se păstrează la temperatura camerei (sub 25°C) timp de 5 minute.

Se extrage printr-o tehnică aseptică, cu ajutorul unei seringi cu ac montat, întregul conținut al flaconului cu solvent pentru Docetaxel Teva Pharma, răsturnând parțial flaconul.

Se injectează întregul conținut în flaconul corespunzător de Docetaxel Teva Pharma.

Se scot seringă și acul și se omogenizează manual amestecul prin mișcări repetate de răsturnare timp de minimum 45 de secunde. Nu se agită.

Se lasă flaconul cu „amestec prealabil” în repaus timp de 5 minute la temperatura camerei (sub 25°C) și apoi se verifică dacă soluția este omogenă și limpede (prezența spumei este normală chiar și după 5 minute, datorită prezenței în formulare a polisorbatului 80).

Soluția „amestec prealabil” conține docetaxel 10 mg/ml și trebuie utilizată imediat după preparare. Cu toate acestea, stabilitatea chimică și fizică soluției „amestec prealabil” a fost demonstrată timp de 8 ore dacă se păstrează la temperaturi între 2° și 8°C sau la temperatura camerei (sub 25°C).

b) Prepararea soluției perfuzabile

Pentru obținerea dozei necesare unui pacient, poate fi necesar mai mult decât un flacon cu „amestec prealabil”. Pe baza dozei necesare respectivului pacient, exprimată în mg, se extrage printr-o tehnică aseptică volumul de „amestec prealabil” care conține docetaxel 10 mg/ml, cu ajutorul unei seringi gradate cu ac atașat, din numărul corespunzător de flacoane cu „amestec prealabil”. De exemplu, o doză de 140 mg docetaxel necesită 14 ml soluție „amestec prealabil”.

Se injectează volumul necesar de „amestec prealabil” într-o pungă sau flacon de perfuzie de 250 ml care nu este din PVC, 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 200 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 balansare.

Soluția perfuzabilă de Docetaxel Teva Pharma trebuie administrată în decurs de 4 ore de la preparare, în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, printr-o tehnică aseptică, în condiții obișnuite de luminozitate și la temperatura camerei (sub 25°C).

Similar tuturor medicamentelor pentru administrare parenterală, soluția „amestec prealabil” și soluția perfuzabilă de Docetaxel Teva Pharma trebuie verificate vizual înainte de utilizare; soluțiile care conțin precipitat trebuie aruncate.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/662/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

21.01.2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului(lor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Pharmachemie BV.
Swensweg 5
Postbus 552
2003 RN Haarlem
Olanda

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő,
Ungaria

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polonia

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
C.P. 305
747 70 Opava-Komárov
Republica Cehă

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală. (vezi Anexa 1: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct 4.2)

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

• Rapoarte 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 CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PRM)

Nu este cazul.

• Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare

Nu este cazul.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A.ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA DE CARTON – 20 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă
docetaxel

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon unidoză de Docetaxel Teva Pharma concentrat conține docetaxel (anhidru) 20mg.
Fiecare mililitru de concentrat conține docetaxel 27,73 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Flacon cu Docetaxel Teva Pharma concentrat pentru soluție perfuzabilă:
Polisorbat 80, etanol anhidru

Flacon cu solvent
apă pentru preparate injectabile

Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă.

Fiecare cutie conține:

- un flacon cu 0,72 ml concentrat (20 mg docetaxel)
- un flacon cu 1,28 ml solvent (apă pentru preparate injectabile)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.

Precauție: Diluarea concentratului necesită utilizarea întregului conținut al flaconului cu solvent.

Soluția reconstituită trebuie diluată în continuare cu solventul perfuzabil înainte de administrare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A NU SE LASA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR.

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

CITOTOXIC. A se administra sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor citotoxice.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela.

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

Flacoane destinate unei singure utilizări

Orice cantitate neutilizată se va elimina în mod adecvat.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/662/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON – CONCENTRAT 20 mg

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

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
docetaxel

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Serie:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,72 ml (Volum de umplere 0,88 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON – SOLVENT PENTRU 20 mg

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

Solvent pentru Docetaxel Teva Pharma 20 mg

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

apă pentru preparate injectabile
1,28 ml (Volum de umplere: 1,71 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA DE CARTON – 80 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă
docetaxel

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon unidoză de Docetaxel Teva Pharma concentrat conține docetaxel (anhidru) 80 mg.
Fiecare ml de concentrat conține docetaxel 27,73 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Flacon cu Docetaxel Teva Pharma concentrat pentru soluție perfuzabilă:
Polisorbat 80, etanol anhidru

Flacon cu solvent
apă pentru preparate injectabile

Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă.

Fiecare cutie conține:

- un flacon (2,88 ml) concentrat (80 mg docetaxel)
- un flacon (5,12 ml) solvent (apă pentru preparate injectabile)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.

Precauție: Este necesară diluarea cu întreg conținutul flaconului cu solvent. Soluția reconstituită trebuie diluată în continuare cu diluantul perfuzabil înainte de administrare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A NU SE LASA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR.

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

CITOTOXIC. A se administra sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor citotoxice.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela.

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

Flacoane destinate unei singure utilizări

Orice cantitate neutilizată se va elimina în mod adecvat.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/662/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON – CONCENTRAT 80 mg

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

Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
docetaxel

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Serie:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,88 ml (Volum de umplere 3,40 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON – SOLVENT PENTRU 80 mg

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

Solvent pentru Docetaxel Teva Pharma 80 mg

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Serie:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

apă pentru preparate injectabile
5,12 ml (Volum de umplere: 6,29 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrat și solvent 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 din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Docetaxel Teva Pharma și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Docetaxel Teva Pharma
3. Cum să utilizați Docetaxel Teva Pharma
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Docetaxel Teva Pharma
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Docetaxel Teva Pharma și pentru ce se utilizează

Numele acestui medicament este Docetaxel Teva Pharma. Docetaxelul este o substanță derivată din acele copacului tisa.

Docetaxelul aparține grupului de medicamente antineoplazice denumite taxoide.

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

- Pentru tratamentul cancerului de sân în stadiu avansat, Docetaxel Teva Pharma vă poate fi administrat singur.
- Pentru tratamentul cancerului bronhopulmonar, Docetaxel Teva Pharma vă poate fi administrat fie singur, fie în asociere cu cisplatină.
- Pentru tratamentul cancerului de prostată, Docetaxel Teva Pharma vă este administrat în asociere cu prednison sau prednisolon.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Docetaxel Teva Pharma

Nu trebuie să vi se administreze Docetaxel Teva Pharma dacă

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

Atenționări și precauții

Înainte de fiecare administrare a Docetaxel Teva Pharma, 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 Teva Pharma. 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 Teva Pharma 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 Teva Pharma, 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 Teva Pharma 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 Teva Pharma 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 vi se administra orice medicament.

Docetaxel Teva Pharma **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 eficientă de contracepție în timpul tratamentului, deoarece Docetaxel Teva Pharma poate fi dăunător pentru copilul nenăscut. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Nu trebuie să alăptați în timp ce sunteți tratată cu Docetaxel Teva Pharma.

Dacă sunteți bărbat și sunteți tratat cu Docetaxel Teva Pharma sunteți sfătuiți 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 docetaxel poate modifica fertilitatea masculină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

3. Cum să utilizați Docetaxel Teva Pharma

Docetaxel Teva Pharma 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 Teva Pharma vă va fi administrat prin perfuzie într-o venă (administrare 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 Teva Pharma. 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 dumneavoastră 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 Teva Pharma singur sunt: scăderea numărului de celule roșii sau de celule albe sanguine, alopecie, greață, vărsături, leziuni în cavitatea bucală, diaree și oboseală.

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

În timpul perfuziei efectuate în spital, pot să apară 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 Teva Pharma 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
- cădere a 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 10 persoane):

- 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 la 1 din 100 de 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 din spital sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate 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 Teva Pharma

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacoane.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela.

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

Soluția „amestec prealabil” trebuie utilizată imediat după preparare. Cu toate acestea, stabilitatea chimică și fizică a soluției „amestec prealabil” a fost demonstrată pentru 8 ore când este păstrată la temperaturi între 2°C și 8°C sau la temperatura camerei (sub 25°C).

Soluția perfuzabilă trebuie utilizată în decurs de 4 ore de la preparare, la temperatura camerei (sub 25°C).

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 Teva Pharma

- Substanța activă este docetaxel. Fiecare flacon cu concentrat conține docetaxel 20 mg. Fiecare mililitru de concentrat conține docetaxel 27,73 mg.
- Celelalte componente sunt polisorbat 80 și 25,1% (m/m) etanol anhidru.

Ce conține flaconul cu solvent:

Apă pentru preparate injectabile

Cum arată Docetaxel Teva Pharma și conținutul ambalajului:

Docetaxel Teva Pharma concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție limpede, vâscoasă, de culoare galbenă până la galben-maroniu.

Fiecare cutie conține:

- un flacon din sticlă incoloră a 6 ml, prevăzut cu o capac detașabil, conținând 0,72 ml concentrat și
- un flacon din sticlă incoloră a 6 ml, prevăzut cu o capac detașabil, conținând 1,28 ml solvent

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Olanda

Producător

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
CP 552

2003 RN Haarlem
Olanda

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Ungaria

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polonia

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
C.P. 305
747 70 Opava-Komárov
Republica Cehă

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda

Tél: +33 1 55 91 78 00

Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o

Tel: + 385 1 327 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L

Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tel: +353 51 321 740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

ratiopharm Oy

Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.

Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy

Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44 1977 628 500

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate despre acest produs pot fi obținute de pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

GHID DE PREPARARE PENTRU UTILIZAREA DOCETAXEL TEVA PHARMA 20 mg CONCENTRAT ȘI SOLVENT PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ

Este important să citiți întregul conținut al acestui ghid înainte de prepararea fie a soluției „amestec prealabil” de Docetaxel Teva Pharma, fie a soluției perfuzabile de Docetaxel Teva Pharma.

1. FORMULARE

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție limpede, vâscoasă, de culoare galbenă până la galben-maroniu, conținând docetaxel (anhidru) 27,73 mg/ml în polisorbitat 80. Solventul pentru Docetaxel Teva Pharma este apă pentru preparate injectabile.

2. AMBALAJ

Docetaxel Teva Pharma este disponibil sub formă de flacon unidoză.

Fiecare cutie conține un flacon Docetaxel Teva Pharma (20 mg) și un flacon cu solvent corespunzător pentru flaconul de Docetaxel Teva Pharma.

Flacoanele de Docetaxel Teva Pharma nu trebuie păstrate peste 25°C și trebuie protejate de lumină. Docetaxel Teva Pharma nu trebuie utilizat după data de expirare înscrisă pe cutie și flacoane.

2.1 Flaconul de Docetaxel 20 mg

- Flaconul cu concentrat de Docetaxel 20 mg este un flacon din sticlă incoloră, cu capacitatea de 6 ml, cu dop din cauciuc bromubutlic și capac detașabil.
- Flaconul de Docetaxel 20 mg conține soluție de docetaxel în polisorbitat 80, la o concentrație de 27,73 mg/ml.
- Fiecare flacon conține 20 mg/0,72 ml dintr-o soluție 27,73 mg/ml de docetaxel în polisorbitat 80 (volum de umplere: 24,4 mg/0,88 ml). Acest volum a fost stabilit în timpul dezvoltării docetaxel pentru a compensa pierderea de lichid în timpul preparării „amestecului prealabil” (vezi pct. 4.), datorită formării spumei, aderării la pereții flaconului și a "volumului mort". Această supraumplere asigură, după diluarea cu întregul conținut al flaconului cu solvent pentru flaconul de docetaxel, existența unui volum minim de 2 ml „amestec prealabil”, care poate fi extras, conținând docetaxel 10 mg/ml, care corespunde cantității de 20 mg pe flacon, înscrisă pe etichetă.

2.2 Solventul pentru flaconul de Docetaxel 20 mg

- Flaconul cu solvent pentru Docetaxel 20 mg este din sticlă incoloră, cu capacitatea de 6 ml, cu dop din cauciuc bromubutlic și capac detașabil.
- Compoziția solventului pentru Docetaxel este apă pentru preparate injectabile.
- Fiecare flacon cu solvent conține 1,28 ml apă pentru preparate injectabile (volumul de umplere este de 1,71 ml). Adăugarea întregului conținut al flaconului cu solvent la conținutul flaconului de Docetaxel Teva Pharma 20 mg asigură o concentrație a „amestecului prealabil” de docetaxel de 10 mg/ml.

3. RECOMANDĂRI PENTRU UTILIZAREA ÎN CONDIȚII DE SIGURANȚĂ

Docetaxel Teva Pharma este un medicament antineoplazic și, asemenea altor compuși potențial toxici, trebuie ca manipularea și prepararea soluției de Docetaxel Teva Pharma să se facă cu prudență. Se recomandă folosirea mănușilor.

Dacă Docetaxel Teva Pharma concentrat, soluție „amestec prealabil” sau soluție perfuzabilă, ajung în contact cu pielea, spălați-vă imediat cu apă și săpun. Dacă Docetaxel Teva Pharma concentrat, soluție „amestec prealabil” sau soluție perfuzabilă, ajung în contact cu mucoasele, spălați-vă imediat cu multă apă.

4. PREPARAREA PENTRU ADMINISTRAREA INTRAVENOASĂ

4.1 Prepararea soluției „amestec prealabil” de Docetaxel Teva Pharma (docetaxel 10 mg/ml)

4.1.1 Dacă flacoanele sunt păstrate la frigider, scoateți din frigider doar numărul de cutii de Docetaxel Teva Pharma necesare și păstrați-le la temperatura camerei (sub 25°C) timp de 5 minute.

4.1.2 Extrageți printr-o tehnică aseptică, cu ajutorul unei seringi cu ac montat, întregul conținut al flaconului cu solvent pentru Docetaxel Teva Pharma, răsturnând parțial flaconul.

4.1.3 Injectați întregul conținut în flaconul corespunzător de Docetaxel Teva Pharma.

4.1.4 Scoateți seringă și acul și omogenizați manual amestecul prin mișcări repetate de răsturnare timp de minimum 45 de secunde. Nu agitați.

4.1.5 Lăsați flaconul cu „amestec prealabil” în repaus timp de 5 minute la temperatura camerei (sub 25°C) și apoi verificați dacă soluția este omogenă și limpede (prezența spumei este normală chiar și după 5 minute, datorită prezenței în formulare a polisorbatului 80).

Soluția „amestec prealabil” conține docetaxel 10 mg/ml și trebuie utilizată imediat după preparare. Cu toate acestea, stabilitatea chimică și fizică a soluției „amestec prealabil” a fost demonstrată timp de 8 ore dacă se păstrează la temperaturi între + 2°C și + 8°C sau la temperatura camerei (sub 25 °C).

4.2 Prepararea soluției perfuzabile

4.2.1 Pentru obținerea dozei necesare unui pacient, poate fi necesar mai mult decât un flacon cu „amestec prealabil”. Pe baza dozei necesară respectivului pacient, exprimată în mg, extrageți printr-o tehnică aseptică, volumul de „amestec prealabil” care conține docetaxel 10 mg/ml, cu ajutorul unei seringi gradate cu ac atașat, din numărul corespunzător de flacoane cu „amestec prealabil”. De exemplu, o doză de 140 mg docetaxel necesită 14 ml soluție „amestec prealabil”.

4.2.2 Injectați volumul necesar de „amestec prealabil” într-o pungă sau flacon de perfuzie de 250 ml care nu este din PVC, 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 200 mg, utilizați 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.

4.2.3 Agitați manual punga sau flaconul de perfuzie, prin mișcări de rotație.

4.2.4 Soluția perfuzabilă de Docetaxel Teva Pharma trebuie administrată în decurs de 4 ore de la preparare, în perfuzie intravenoasă cu durata de o oră, printr-o tehnică aseptică, în condiții obișnuite de luminozitate și la temperatura camerei (sub 25°C).

4.2.5 Similar tuturor medicamentelor pentru administrare parenterală, soluția „amestec prealabil” și soluția perfuzabilă de Docetaxel Teva Pharma trebuie verificate vizual înainte de utilizare; soluțiile care conțin precipitat trebuie aruncate.

5. 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.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrat și solvent 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 din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Docetaxel Teva Pharma și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Docetaxel Teva Pharma
3. Cum să utilizați Docetaxel Teva Pharma
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Docetaxel Teva Pharma
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Docetaxel Teva Pharma și pentru ce se utilizează

Numele acestui medicament este Docetaxel Teva Pharma. Docetaxelul este o substanță derivată din acele copacului tisa.

Docetaxelul aparține grupului de medicamente antineoplazice denumite taxoide.

Docetaxel Teva Pharma v-a fost prescris de medicul dumneavoastră pentru tratamentul cancerului de sân, al anumitor forme ale celui bronhopulmonar (altul decât cel cu celule mici) și al cancerului de prostată.

- Pentru tratamentul cancerului de sân în stadiu avansat, Docetaxel Teva Pharma vă poate fi administrat singur.
- Pentru tratamentul cancerului bronhopulmonar, Docetaxel Teva Pharma vă poate fi administrat fie singur, fie în asociere cu cisplatină.
- Pentru tratamentul cancerului de prostată, Docetaxel Teva Pharma vă este administrat în asociere cu prednison sau prednisolon.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Docetaxel Teva Pharma

Nu trebuie să vi se administreze Docetaxel Teva Pharma dacă

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

Atenționări și precauții

Înainte de fiecare administrare a Docetaxel Teva Pharma, 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 Teva Pharma. 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 Teva Pharma 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 Teva Pharma, 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 Teva Pharma 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 Teva Pharma 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 vi se administra orice medicament.

Docetaxel Teva Pharma **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 eficientă de contracepție în timpul tratamentului, deoarece Docetaxel Teva Pharma poate fi dăunător pentru copilul nenăscut. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Nu trebuie să alăptați în timp ce sunteți tratată cu Docetaxel Teva Pharma.

Dacă sunteți bărbat și sunteți tratat cu Docetaxel Teva Pharma sunteți sfătuiți 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 docetaxel poate modifica fertilitatea masculină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

3. Cum să utilizați Docetaxel Teva Pharma

Docetaxel Teva Pharma 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 Teva Pharma vă va fi administrat prin perfuzie într-o venă (administrare 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 Teva Pharma. 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 dumneavoastră 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 Teva Pharma singur sunt: scăderea numărului de celule roșii sau de celule albe sanguine, alopecie, greață, vărsături, leziuni în cavitatea bucală, diaree și oboseală.

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

În timpul perfuziei efectuate în spital, pot să apară 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 Teva Pharma 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
- cădere a 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 din 10 persoane):

- 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 la 1 din 100 de 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 din spital sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate 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 Teva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacoane.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela.

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

Soluția „amestec prealabil” trebuie utilizată imediat după preparare. Cu toate acestea, stabilitatea chimică și fizică a soluției „amestec prealabil” a fost demonstrată pentru 8 ore când este păstrată la temperaturi între 2°C și 8°C sau la temperatura camerei (sub 25°C).

Soluția perfuzabilă trebuie utilizată în decurs de 4 ore de la preparare, la temperatura camerei (sub 25°C).

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 Teva Pharma

- Substanța activă este docetaxel. Fiecare flacon cu concentrat conține docetaxel 80 mg. Fiecare mililitru de concentrat conține docetaxel 27,73 mg.
- Celelalte componente sunt polisorbat 80 și 25,1% (m/m) etanol anhidru.

Ce conține flaconul cu solvent:

Apă pentru preparate injectabile

Cum arată Docetaxel Teva Pharma și conținutul ambalajului:

Docetaxel Teva Pharma concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție limpede, vâscoasă, de culoare galbenă până la galben-maroniu.

Fiecare cutie conține:

- un flacon din sticlă incoloră a 15 ml prevăzut cu o capac detașabil conținând 2,88 ml concentrat și,
- un flacon din sticlă incoloră a 15 ml prevăzut cu o capac detașabil conținând 5,12 ml solvent

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Olanda

Producător

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
CP 552

2003 RN Haarlem
Olanda

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Ungaria

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polonia

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
C.P. 305
747 70 Opava-Komárov
Republica Cehă

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda

Tel: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o

Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy

Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.

Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67 323 666

Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L

Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy

Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44 1977 628 500

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate despre acest produs pot fi obținute de pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

GHID DE PREPARARE PENTRU UTILIZAREA DOCETAXEL TEVA PHARMA 80 mg CONCENTRAT ȘI SOLVENT PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ

Este important să citiți întregul conținut al acestui ghid înainte de prepararea fie a soluției „amestec prealabil” de Docetaxel Teva Pharma, fie a soluției perfuzabile de Docetaxel Teva Pharma.

1. FORMULARE

Docetaxel Teva Pharma 80 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție limpede, vâscoasă, de culoare galbenă până la galben-marونی, conținând docetaxel (anhidru) 27,73 mg/ml în polisorbitat 80. Solventul pentru Docetaxel Teva Pharma este apă pentru preparate injectabile.

2. AMBALAJ

Docetaxel Teva Pharma este disponibil sub formă de flacon unidoză.

Fiecare cutie conține un flacon Docetaxel Teva Pharma (80 mg) și un flacon cu solvent corespunzător pentru flaconul de Docetaxel Teva Pharma.

Flacoanele de Docetaxel Teva Pharma nu trebuie păstrate peste 25°C și trebuie protejate de lumină. Docetaxel Teva Pharma nu trebuie utilizat după data de expirare înscrisă pe cutie și flacoane.

2.1 Flaconul de Docetaxel 80 mg

- Flaconul cu concentrat de Docetaxel 80 mg este un flacon din sticlă incoloră, cu capacitatea de 15 ml, cu dop din cauciuc bromubutlic și capac detașabil.
- Flaconul de Docetaxel 80 mg conține soluție de docetaxel în polisorbitat 80, la o concentrație de 27,73 mg/ml.
- Fiecare flacon conține 80 mg/2,88 ml dintr-o soluție 27,73 mg/ml de docetaxel în polisorbitat 80 (volum de umplere: 94,4 mg/3,40 ml). Acest volum a fost stabilit în timpul dezvoltării docetaxel pentru a compensa pierderea de lichid în timpul preparării „amestecului prealabil” (vezi pct. 4), datorită formării spumei, aderării la pereții flaconului și a "volumului mort". Această supraumplere asigură, după diluarea cu întregul conținut al flaconului cu solvent pentru flaconul de docetaxel, existența unui volum minim de 8 ml „amestec prealabil”, care poate fi extras, conținând docetaxel 10 mg/ml, care corespunde cantității de 80 mg pe flacon, înscrisă pe etichetă.

2.2 Solventul pentru flaconul de Docetaxel 80 mg

- Flaconul cu solvent pentru Docetaxel 80 mg este din sticlă incoloră, cu capacitatea de 15 ml, cu dop din cauciuc bromubutlic și capac detașabil.
- Compoziția solventului pentru Docetaxel este apă pentru preparate injectabile.
- Fiecare flacon cu solvent conține 5,12 ml de apă pentru preparate injectabile (volumul de umplere este de 6,29 ml). Acest volum a fost stabilit pe baza volumului de umplere al flaconului de Docetaxel Teva Pharma 80 mg. Adăugarea întregului conținut al flaconului cu solvent la conținutul flaconului de Docetaxel Teva Pharma 80 mg asigură o concentrație a „amestecului prealabil” de docetaxel de 10 mg/ml.

3 RECOMANDĂRI PENTRU UTILIZAREA ÎN CONDIȚII DE SIGURANȚĂ

Docetaxel Teva Pharma este un medicament antineoplazic și, asemenea altor compuși potențial toxici, trebuie ca manipularea și prepararea soluției de Docetaxel Teva Pharma să se facă cu prudență. Se recomandă folosirea mănușilor.

Dacă Docetaxel Teva Pharma concentrat, soluție „amestec prealabil” sau soluție perfuzabilă, ajung în contact cu pielea, spălați-vă imediat cu apă și săpun. Dacă Docetaxel Teva Pharma concentrat, soluție „amestec prealabil” sau soluție perfuzabilă, ajung în contact cu mucoasele, spălați-vă imediat cu multă apă.

4 PREPARAREA PENTRU ADMINISTRAREA INTRAVENOASĂ

4.1 Prepararea soluției „amestec prealabil” de Docetaxel Teva Pharma (docetaxel 10 mg/ml)

4.1.1 Dacă flacoanele sunt păstrate la frigider, scoateți din frigider doar numărul de cutii de Docetaxel Teva Pharma necesare și păstrați-le la temperatura camerei (sub 25°C) timp de 5 minute.

4.1.2 Extrageți printr-o tehnică aseptică, cu ajutorul unei seringi cu ac montat, întregul conținut al flaconului cu solvent pentru Docetaxel Teva Pharma, răsturnând parțial flaconul.

4.1.3 Injectați întregul conținut în flaconul corespunzător de Docetaxel Teva Pharma.

4.1.4 Scoateți seringă și acul și omogenizați manual amestecul prin mișcări repetate de răsturnare timp de minimum 45 de secunde. Nu agitați.

4.1.5 Lăsați flaconul cu „amestec prealabil” în repaus timp de 5 minute la temperatura camerei (sub 25°C) și apoi verificați dacă soluția este omogenă și limpede (prezența spumei este normală chiar și după 5 minute, datorită prezenței în formulare a polisorbatalui 80).

Soluția „amestec prealabil” conține docetaxel 10 mg/ml și trebuie utilizată imediat după preparare. Cu toate acestea, stabilitatea chimică și fizică a soluției „amestec prealabil” a fost demonstrată timp de 8 ore dacă se păstrează la temperaturi între + 2°C și + 8°C sau la temperatura camerei (sub 25°C).

4.2 Prepararea soluției perfuzabile

4.2.1 Pentru obținerea dozei necesare unui pacient, poate fi necesar mai mult decât un flacon cu „amestec prealabil”. Pe baza dozei necesare respectivului pacient, exprimată în mg, extrageți printr-o tehnică aseptică, volumul de „amestec prealabil” care conține docetaxel 10 mg/ml, cu ajutorul unei seringi gradate cu ac atașat, din numărul corespunzător de flacoane cu „amestec prealabil”. De exemplu, o doză de 140 mg docetaxel necesită 14 ml soluție „amestec prealabil”.

4.2.2 Injectați volumul necesar de „amestec prealabil” într-o pungă sau flacon de perfuzie de 250 ml care nu este din PVC, 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 200 mg, utilizați 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.

4.2.3 Agitați manual punga sau flaconul de perfuzie, prin mișcări de rotație.

4.2.4 Soluția perfuzabilă de Docetaxel Teva Pharma trebuie administrată în decurs de 4 ore de la preparare, în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, printr-o tehnică aseptică, în condiții obișnuite de luminozitate și la temperatura camerei (sub 25°C).

4.2.5 Similar tuturor medicamentelor pentru administrare parenterală, soluția „amestec prealabil” și soluția perfuzabilă de Docetaxel Teva Pharma trebuie verificate vizual înainte de utilizare; soluțiile care conțin precipitat trebuie aruncate.

5. 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.

Produsul medicinal nu mai este autorizat