

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Docetaxel Teva 20 mg/0,5 ml concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă
Docetaxel Teva 80 mg/2 ml concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon unidoză conține docetaxel 20 mg/0,5 ml sau docetaxel 80 mg/2 ml
Fiecare flacon unidoză conține docetaxel 40 mg/ml.
După reconstituire cu solventul care-l însoțește fiecare flacon unidoză conține docetaxel 10 mg/ml.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon unidoză 20 mg/0,5 ml de concentrat conține alcool etilic absolut 50 mg.
Fiecare flacon unidoză 80 mg/2 ml de concentrat conține alcool etilic absolut 200 mg.

Fiecare flacon unidoză de solvent conține alcool etilic absolut 9,5% (m/m).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă

Concentratul este o soluție limpede, uleioasă, de culoare galbenă.
Solventul este o soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Neoplasm mamar

Docetaxel Teva este indicat, în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă, ca tratament adjuvant la pacienți cu:

- neoplasm mamar operabil, cu ganglioni pozitivi
- neoplasm mamar operabil, cu ganglioni negativi

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

Docetaxel Teva este indicat, în asociere cu doxorubicină, pentru tratamentul pacienților cu neoplasm mamar local avansat sau metastazat, cărora nu li s-a administrat anterior tratament citotoxic pentru această afecțiune.

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

Docetaxel Teva este indicat, în asociere cu trastuzumab, pentru tratamentul pacienților cu neoplasm mamar metastazat ale căror tumori exprimă în exces HER2 și care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.

Docetaxel Teva este indicat, în asociere cu capecitabină, pentru tratamentul pacienților cu neoplasm mamar local avansat sau metastazat, după eșecul chimioterapiei citotoxice. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclină.

Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici

Docetaxel Teva este indicat pentru tratamentul pacienților cu neoplasm pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, după eșecul chimioterapiei anterioare.

Docetaxel Teva este indicat, în asociere cu cisplatină, pentru tratamentul pacienților cu neoplasm pulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezekabil, local avansat sau metastazat, la pacienții la care nu s-a administrat anterior chimioterapie pentru această afecțiune.

Neoplasm de prostată

Docetaxel Teva este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienților cu neoplasm de prostată metastazat, rezistent la castrare.

Docetaxel Teva în asociere cu terapia de deprivare androgenică (TDA), împreună cu sau fără prednison sau prednisolon, este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer de prostată metastazat, hormono-sensibil.

Adenocarcinom gastric

Docetaxel Teva este indicat, în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil, pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, incluzând adenocarcinom al joncțiunii gastro-esofagiene, la care nu s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

Cancer al capului și gâtului

Docetaxel Teva în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil este indicat pentru tratamentul de inducție al pacienților cu carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului, local avansat.

4.2 Doze și mod de administrare

Docetaxel trebuie utilizat numai în cadrul unităților specializate în administrarea chimioterapiei citotoxice și numai sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea chimioterapiei antineoplazice. După reconstituirea concentratului cu solventul corespunzător, soluția reconstituită trebuie să fie omogenă și limpede (prezența spumei este normală chiar și după 3 minute, datorită prezenței în compoziție a polisorbatei 80) (pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare vezi pct. 6.6).

Doze

Pentru neoplasm mamar, neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, neoplasm gastric și cancerul capului și gâtului, începând cu o zi înainte de administrarea docetaxelului, 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, dacă nu există contraindicații (vezi pct. 4.4).

Pentru neoplasmul de prostată metastazat, rezistent la castrare, ținând cont de utilizarea concomitentă de prednison sau prednisolon, regimul de premedicație recomandat este cu dexametazonă pe cale orală, 8 mg, la 12 ore, 3 ore și o oră înainte de perfuzia intravenoasă cu docetaxel (vezi pct. 4.4). Pentru cancerul de prostată metastazat, hormono-sensibil, indiferent de utilizarea concomitentă a prednisonului sau prednisolonului, regimul de premedicație recomandat este cu dexametazonă pe cale orală, 8 mg, administrată cu 12 ore, 3 ore și 1 oră înainte de perfuzia intravenoasă cu docetaxel (vezi pct. 4.4).

Profilactic se pot utiliza G-CSF pentru scăderea riscului de hemotoxicitate. Docetaxelul se administrează în perfuzie intravenoasă cu durata de o oră, la fiecare 3 săptămâni.

Neoplasm mamar

Pentru tratamentul adjuvant al neoplasmului mamar operabil, cu sau fără afectare ganglionară, doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² administrată la o oră după administrarea de doxorubicină 50 mg/m² și ciclofosamidă 500 mg/m² o dată la 3 săptămâni, timp de 6 cicluri (schema de tratament TAC) (vezi, de asemenea, "Ajustarea dozelor în timpul tratamentului").

Pentru tratamentul pacienților cu neoplasm mamar local avansat sau metastazat, doza recomandată de docetaxel în monoterapie este de 100 mg/m². Pentru tratamentul de primă linie, docetaxelul în doză de 75 mg/m² se administrează în combinație cu doxorubicină (50 mg/m²).

Doza de docetaxel recomandată în asociere cu trastuzumab este de 100 mg/m² o dată la trei săptămâni, cu trastuzumab administrat săptămânal. În studiul pivot, administrarea inițială de docetaxel în perfuzie intravenoasă a fost inițiată în ziua imediat următoare primei doze de trastuzumab. Dozele următoare de docetaxel au fost administrate imediat după terminarea perfuziei intravenoase cu trastuzumab, dacă doza precedentă de trastuzumab a fost bine tolerată. Pentru doze și mod de administrare ale trastuzumab, vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab.

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

Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici

La pacienții cu neoplasm pulmonar 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 de minute. Pentru tratamentul după eșecul chimioterapiei anterioare cu compuși pe bază de platină, doza recomandată este de 75 mg/m² în monoterapie.

Neoplasm de prostată

Neoplasm de prostată metastazat, rezistent la castrare

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).

Neoplasm de prostată metastazat, hormono-sensibil

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² la interval de 3 săptămâni, timp de 6 cicluri. Se poate administra continuu prednison sau prednisolon 5 mg de două ori pe zi, pe cale orală.

Adenocarcinom gastric

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durata de o oră, urmată de cisplatină 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 până la 3 ore (ambele numai în prima zi), urmate de 5-fluorouracil 750 mg/m² pe zi, administrat în perfuzie intravenoasă continuă cu durata de 24 de ore, timp de 5 zile, începând de la sfârșitul perfuziei intravenoase cu cisplatină.

Tratamentul se repetă o dată la trei săptămâni. Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu antiemetice și hidratare adecvată pentru administrarea cisplatinei. Trebuie să se utilizeze profilactic G-CSF pentru scăderea riscului de hemotoxicitate (vezi, de asemenea, "Ajustarea dozelor în timpul tratamentului").

Cancer al capului și gâtului

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu antiemetice și hidratare adecvată (înainte și după administrarea de cisplatină). Profilactic, poate fi utilizat G-CSF pentru a scădea riscul toxicității hematologice. La toți pacienții din brațul de tratament cu docetaxel al studiilor TAX 323 și TAX 324 s-a administrat tratament antibiotic profilactic.

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)
Pentru tratamentul de inducție al carcinomului cu celule scuamoase, local avansat, inoperabil, al capului și gâtului (CCSCG), doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, urmată de cisplatină 75 mg/m² timp de o oră, în prima zi, urmate de 5-fluorouracil în perfuzie intravenoasă continuă cu 750 mg/m² și zi, timp de cinci zile. Acest regim terapeutic se administrează la fiecare 3 săptămâni, timp de 4 cicluri. După chimioterapie, pacienții trebuie să urmeze radioterapie.
- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)
Pentru tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase, local avansat (tehnic nerezecabil, cu probabilitate mică de vindecare prin tratament chirurgical și urmărind păstrarea organului), al capului și gâtului (CCSCG), doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră în ziua 1, urmată de cisplatină 100 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil 1000 mg/m² și zi, în perfuzie intravenoasă continuă din ziua 1 până în ziua 4. Această schemă terapeutică se administrează la fiecare 3 săptămâni timp de 3 cicluri. După chimioterapie, pacienții trebuie să urmeze chimioradioterapie.

Pentru modificarea dozelor de cisplatină și 5-fluorouracil, vezi rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

Aspecte generale

Docetaxelul trebuie administrat când numărul de neutrofile 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 scăzută de la 100 mg/m² la 75 mg/m² și/sau de la 75 la 60 mg/m². Dacă pacientul continuă să prezinte aceste reacții la doza de 60 mg/m², tratamentul trebuie întrerupt.

Tratament adjuvant pentru neoplasm mamar

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

În asociere cu cisplatină

La pacienții cărora li se administrează inițial doza de 75 mg/m² docetaxel în asociere cu cisplatină și a căror valoare minimă a numărului de trombocite în timpul ciclului anterior de tratament este de $< 25000/\text{mm}^3$ sau la pacienții care au avut neutropenie febrilă sau la pacienți cu fenomene toxice nehematologice grave, doza de docetaxel administrată în cadrul următoarelor cicluri de tratament trebuie scăzută la 65 mg/m². Pentru ajustarea dozelor de cisplatină, vezi rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

În asociere cu capecitabină

- Pentru ajustarea dozelor de capecitabină, vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.
- La pacienții care dezvoltă pentru prima dată toxicitate de grad 2, care persistă până la următorul ciclu de tratament cu docetaxel/capecitabină, tratamentul se amână până la reducerea toxicității la gradul 0-1 și se reia utilizând 100% din doza inițială.

- La pacienții care dezvoltă pentru a doua oară toxicitate de grad 2 sau pentru prima dată toxicitate de grad 3, în orice moment al ciclului terapeutic, tratamentul se amână până la reducerea toxicității la gradul 0-1 și apoi se reia cu docetaxel 55 mg/m².
- Pentru orice altă toxicitate dezvoltată ulterior sau pentru orice toxicitate de grad 4, tratamentul cu docetaxel se întrerupe definitiv.

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

În asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

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

Modificări ale dozelor recomandate în caz de fenomene toxice gastro-intestinale la pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (5-FU):

Toxicitate	Ajustarea dozei
Diaree de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: se reduce apoi doza de docetaxel cu 20%.
Diaree de grad 4	Primul episod: se reduc dozele de docetaxel și 5-FU cu 20%. Al doilea episod: se întrerupe tratamentul.
Stomatită/mucozită de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: se întrerupe numai administrarea 5-FU, pentru toate ciclurile de tratament ulterioare. Al treilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.
Stomatită/mucozită de grad 4	Primul episod: se întrerupe definitiv numai administrarea 5-FU, pentru toate ciclurile de tratament ulterioare. Al doilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.

Pentru ajustarea dozelor de cisplatină și 5-fluorouracil, vezi rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

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

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

Pe baza datelor de farmacocinetică obținute după administrarea de docetaxel 100 mg/m² în monoterapie, la pacienții care prezintă creșteri atât ale transaminazelor (ALT și/sau AST) de peste 1,5 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale (LSVN), cât și ale fosfatazei alcaline de peste 2,5 ori mai mari decât LSVN, doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienții cu bilirubinemie > LSVN și/sau ALT și AST > 3,5 ori LSVN, asociate cu valori ale fosfatazei alcaline > 6 ori LSVN, nu se pot face recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul trebuie administrat numai dacă este strict indicat.

În cadrul unui studiu clinic pivot, în care s-a administrat cisplatină în asociere cu 5-fluorouracil pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric, au fost excluși pacienții cu ALT și/sau AST > 1,5 × LSVN asociat cu fosfatază alcalină > 2,5 × LSVN și bilirubinemie > 1 × LSVN; pentru acești pacienți,

nu se pot face recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul trebuie administrat numai dacă este strict indicat.

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

Copii și adolescenți

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

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

Vârstnici

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

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

Mod de administrare

Pentru instrucțiuni cu privire la prepararea și administrarea medicamentului vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienții care anterior inițierii tratamentului au 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).

Contraindicațiile altor medicamente sunt valabile în cazul utilizării concomitente cu docetaxel.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul neoplasmului mamar și neoplasmului pulmonar altul decât cel cu celule mici, premedicația cu un glucocorticoid administrat 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 pentru corticoterapie, poate să scadă incidența și severitatea retenției de lichide, precum și severitatea reacțiilor de hipersensibilitate.

În cazul neoplasmului de prostată, premedicația constă în administrarea pe cale orală de dexametazonă 8 mg, cu 12 ore, 3 ore și o oră înainte de administrarea perfuziei intravenoase cu docetaxel (vezi pct. 4.2).

Hematologie

Neutropenia este cea mai frecventă reacție adversă la docetaxel. Valorile minime ale numărului de neutrofile apar după un timp median de 7 zile, dar acest interval poate fi mai scurt la pacienții tratați anterior cu doze mari. La toți pacienții tratați cu docetaxel trebuie monitorizată frecvent hemograma completă. Pacienții trebuie să reînceapă tratamentul cu docetaxel atunci când numărul de neutrofile revine la valori $\geq 1500/\text{mm}^3$ (vezi pct. 4.2).

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

La pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (TCF), neutropenia febrilă și infecția neutropenică au apărut cu frecvență mai mică la cei care la care s-a administrat profilactic

G-CSF. La pacienții tratați cu TCF trebuie să se administreze profilactic G-CSF pentru reducerea riscului de neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică).

Pacienții tratați cu TCF trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.2 și 4.8).

La pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă (TAC), neutropenia febrilă și/sau infecția neutropenică au apărut cu frecvențe mai mici atunci când pacienților li s-a administrat profilaxie primară cu G-CSF. Profilaxia primară cu G-CSF trebuie luată în considerare la pacienții care primesc tratament 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 gastrointestinale

Se recomandă prudență în cazul pacienților cu neutropenie, la care există un risc semnificativ mai mare de apariție a complicațiilor gastrointestinale. Cu toate că majoritatea cazurilor au survenit în timpul primului sau celui de-al doilea ciclu de tratament care conține docetaxel, enterocolita poate apărea în orice moment și poate duce la deces chiar din prima zi de apariție. Pacienții trebuie atent monitorizați pentru manifestările precoce ale reacțiilor grave de toxicitate gastrointestinală (vezi pct. 4.2, 4.4 Hematologie și 4.8).

Reacții de hipersensibilitate

Pacienții trebuie urmăriți cu atenție pentru decelarea reacțiilor de hipersensibilitate, în special în timpul primei și celei de-a doua perfuzii intravenoase. Reacțiile de hipersensibilitate pot să apară în decurs de câteva minute după începerea perfuziei intravenoase cu docetaxel, de aceea trebuie să fie disponibile mijloace de tratament al hipotensiunii arteriale și bronhospasmului. Dacă apar reacții de hipersensibilitate, simptomele minore, cum sunt înroșirea feței sau reacții cutanate localizate, nu necesită întreruperea temporară a tratamentului. Cu toate acestea, reacțiile severe cum sunt hipotensiunea arterială severă, bronhospasmul sau erupțiile cutanate/eritemul generalizate, impun întreruperea imediată și definitivă a docetaxelului și instituirea tratamentului adecvat. La pacienții la care au apărut reacții de hipersensibilitate severe nu trebuie să se mai administreze docetaxel. La pacienții care au dezvoltat anterior o reacție de hipersensibilitate la paclitaxel poate exista riscul să apară reacții de hipersensibilitate la docetaxel, inclusiv unele mai severe. Acești pacienți trebuie atent monitorizați în timpul inițierii tratamentului cu docetaxel.

Reacții cutanate

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

În cadrul tratamentului cu docetaxel, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), cum sunt sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și pustuloză exantematoasă acută generalizată (PEAG). Pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele manifestărilor cutanate grave și monitorizați atent. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții adverse, trebuie luată în considerare întreruperea administrării de docetaxel.

Retenție de lichide

Pacienții cu retenție severă de lichide, de exemplu efuziune pleurală, efuziune pericardică și ascită trebuie monitorizați cu atenție.

Afecțiuni respiratorii

Au fost raportate sindrom de detresă respiratorie acută, pneumonie/pneumonită interstițială, boală pulmonară interstițială, fibroză pulmonară și insuficiență respiratorie, posibil cu evoluție fatală. La pacienții tratați concomitent cu radioterapie au fost raportate cazuri de pneumonie de iradiere. În cazul apariției sau înrăutățirii simptomelor pulmonare, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape, investigat

prompt și tratat adecvat. Se recomandă întreruperea terapiei cu docetaxel până la diagnosticare. Utilizarea timpurie a măsurilor terapeutice de suport poate ameliora simptomele. Beneficiul încetării tratamentului cu docetaxel trebuie evaluat atent.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții tratați cu docetaxel 100 mg/m² în monoterapie, care prezintă atât creșteri ale transaminazelor (ALT și/sau AST) de peste 1,5 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale 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 care pot avea evoluție letală, neutropenie febrilă, infecții, trombocitopenie, stomatită și astenie. Ca urmare, la pacienții cu valori crescute ale testelor funcționale hepatice (TFH), doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m², iar TFH trebuie efectuate la începutul și înainte de fiecare ciclu de tratament (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu valori ale bilirubinemiei > LSVN și/sau ALT și AST > 3,5 ori decât LSVN, asociate cu valori ale fosfatazei alcaline > 6 ori decât LSVN, nu se pot face recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul trebuie administrat numai dacă este strict indicat.

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

Pacienți cu insuficiență renală

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

Sistem nervos

Apariția neurotoxicității periferice severe impune scăderea 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 detalii suplimentare, vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab.

La pacienții care au fost tratați cu docetaxel în asociere cu doxorubicină, 5-fluorouracil și/sau ciclofosfamidă, a fost raportată aritmie ventriculară, inclusiv tahicardie ventriculară (uneori letală) (vezi pct. 4.8).

Se recomandă evaluare cardiacă la inițierea tratamentului.

Tulburări oculare

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

Neoplazii primare secundare tratamentului

Au fost raportate neoplazii primare secundare tratamentului, atunci când docetaxel a fost administrat în asociere cu medicamente chimioterapice cunoscute a determina neoplazii primare secundare tratamentului. Neoplaziile primare secundare tratamentului (inclusiv leucemie mieloidă acută, sindrom mielodisplazic și limfom non-Hodgkin) pot apărea la câteva luni sau la câțiva ani după administrarea schemei de tratament care a conținut docetaxel. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția neoplaziilor primare secundare tratamentului (vezi pct. 4.8)

Sindrom de liză tumorală

La administrarea de docetaxel, a fost raportată apariția sindromului de liză tumorală după primul sau cel de-al doilea ciclu de tratament (vezi pct. 4.8). Pacienții cu risc de apariție a sindromului de liză tumorală (de exemplu cu insuficiență renală, hiperuricemie, tumoră voluminoasă, evoluție rapidă) trebuie monitorizați cu atenție. Înainte de inițierea tratamentului, este recomandată corectarea deshidratării și tratarea valorilor crescute ale acidului uric.

Altele

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive în timpul tratamentului și timp de 2 luni după încetarea tratamentului cu docetaxel. Bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după terminarea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Utilizarea concomitentă a docetaxel cu inhibitori puternici de CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodon, nelfinavir, saquinavir, telitromicina și voriconazol) trebuie evitată (vezi pct. 4.5)

Precauții suplimentare pentru utilizare în tratamentul adjuvant al neoplasmului mamar

Neutropenia complicată

La pacienții la care a apărut neutropenie complicată (neutropenie prelungită, neutropenie febrilă sau infecție), trebuie avută în vedere administrarea de G-CSF și scăderea dozei (vezi pct. 4.2).

Reacții gastro-intestinale

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

Insuficiență cardiacă congestivă(ICC)

Pacienții trebuie monitorizați pentru decelarea simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă în timpul tratamentului și în perioada de urmărire. La pacienții tratați cu TAC pentru carcinom mamar cu ganglioni pozitivi, riscul de ICC a fost mai mare în primul an de tratament (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Pacienți cu mai mult de 4 ganglioni afectați

Deoarece beneficiul observat la pacienții cu mai mult de 4 ganglioni afectați nu a fost semnificativ din punct de vedere statistic asupra supraviețuirii fără boală (SFB) și supraviețuirii totale (ST), la finalul analizei nu a fost evidențiat în totalitate un raport pozitiv beneficiu/risc pentru pacienții cu mai mult de 4 ganglioni afectați (vezi pct. 5.1).

Vârstnici

Precauții de utilizare în tratamentul adjuvant al cancerului mamar

Sunt disponibile date limitate la pacienți cu vârsta > 70 de ani tratați cu docetaxel în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă.

Precauții de utilizare în cancerul de prostată rezistent la castrare

În cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienți cu neoplasm de prostată (TAX 327), din 333 de pacienți tratați cu docetaxel, o dată la trei săptămâni, 209 pacienți aveau vârsta ≥ 65 de ani și 68 de pacienți aveau vârsta peste 75 de 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 cu vârsta ≥ 65 de ani, comparativ cu pacienții mai tineri. Incidența febrei, diareei, anorexiei și edemelor periferice atribuite tratamentului a fost cu $\geq 10\%$ mai mare la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani față de cei cu vârsta sub 65 de ani.

Precauții de utilizare în cancerul de prostată hormono-sensibil

Din cei 545 pacienți tratați cu docetaxel la interval de 3 săptămâni în cadrul unui studiu asupra cancerului de prostată hormono-sensibil (STAMPEDE), 296 pacienți au avut vârsta de 65 ani sau peste, iar 48 pacienți au avut vârsta de 75 ani sau peste. Mai mulți pacienți cu vârsta ≥ 65 ani din brațul cu docetaxel au raportat reacții de hipersensibilitate, neutropenie, anemie, retenție de lichide, dispnee și modificări ale unghiilor, comparativ cu pacienții cu vârsta mai mică de 65 ani. Niciuna dintre aceste creșteri ale frecvenței nu a atins o diferență de 10% față de brațul de control. La pacienții care au avut vârsta de 75 ani sau peste, comparativ cu pacienții mai tineri, neutropenia, anemia, diareea și infecțiile tractului respirator superior au fost raportate cu o incidență mai mare (cu cel puțin 10% mai mare).

Precauții de utilizare în adenocarcinomul gastric

În cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienți cu neoplasm gastric, din 300 de pacienți (221 de pacienți în partea de fază III a studiului și 79 de pacienți în partea de fază II a studiului) tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil, 74 au avut vârsta ≥ 65 de ani și 4 pacienți au avut vârsta ≥ 75 de ani. Incidența evenimentelor adverse grave a fost mai mare la pacienții vârstnici comparativ cu pacienții mai tineri. Incidența următoarelor evenimente adverse (de toate gradele de severitate): letargie, stomatită, infecție neutropenică, a fost cu $\geq 10\%$ mai mare la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani comparativ cu pacienții mai tineri.

Pacienții vârstnici tratați cu TCF trebuie monitorizați cu atenție

Reacții adverse întârziate la locul de perfuzare

În cadrul experienței de după punerea pe piață a fost raportat un număr mare de reacții adverse întârziate la locul de administrare, asociate cu utilizarea de docetaxel concentrat pentru soluție perfuzabilă. Deși în prezent nu se cunoaște mecanismul acestor reacții, s-a observat că acestea apar aproape de locul de perfuzare, la câteva zile după ultima cură de docetaxel, și au aspect de arsuri. În unele cazuri au fost semnalate vezicule și hiperpigmentarea venei. Nu a fost observată nicio corelație cu numărul de curi de docetaxel, iar reparația reacțiilor nu a fost observată la fiecare expunere. În majoritatea cazurilor, pacienții s-au recuperat sau erau în recuperare la momentul raportării.

Excipienți

Alcool etilic

Acest medicament conține 100 mg alcool etilic absolut per mililitru concentrat. Solventul conține 9,5% (m/m) alcool etilic absolut.

Docetaxel Teva 20 mg/0,5 ml concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă: acest medicament conține etanol (alcool etilic) 190 mg per 2 ml de soluție reconstituită (concentrat și solvent).

Docetaxel Teva 80 mg/0,5 ml concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă: acest medicament conține etanol (alcool etilic) 760 mg per 8 ml de soluție reconstituită (concentrat și solvent).

O doză de 100mg/m² din acest medicament administrată la un adult cu greutatea de 70 kg va determina o expunere la etanol de 24 mg/kg, care poate cauza o alcoolemie crescută (AC), cu valoarea de aproximativ 4 mg/100 ml.

Pentru comparare, în cazul în care un adult bea un pahar cu vin sau 500 ml de bere, alcoolemia va fi de aproximativ 50 mg/100 ml.

Pentru că acest medicament este administrat lent, într-o perioadă mai mare de 1 oră, efectele induse de alcool pot fi scăzute.

Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin, de exemplu, propilenglicol sau etanol poate duce la acumularea de etanol și poate induce reacții adverse, în mod special la copiii mici cu o capacitate de metabolizare redusă sau imatură.

Dăunător persoanelor cu etilism.

Acest lucru trebuie avut în vedere la femei gravide sau care alăptează și la copii.

Trebuie avute în vedere eventuale efecte asupra sistemului nervos central.

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 medicamente care induc, inhibă sau sunt metabolizate prin intermediul izoenzimelor 3A ale citocromului P450 (și astfel poate să inhibe competitiv enzima), cum sunt ciclosporina, ketoconazolul și eritromicina. Ca urmare, în cazul tratamentului concomitent cu aceste medicamente, este necesară prudență, datorită riscului de interacțiuni semnificative.

La asocierea cu alți inhibitori de CYP3A4, poate crește incidența reacțiilor adverse determinate de docetaxel, ca urmare a metabolizării reduse. Dacă utilizarea concomitentă a docetaxelului cu inhibitorilor puternici de CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodon, nelfinavir, saquinavir, telitromicina și voriconazol) nu se poate evita, monitorizarea clinică atentă este justificată și ajustarea dozei de docetaxel poate fi adecvată în timpul tratamentului cu inhibitori puternici de CYP3A4 (vezi pct. 4.4). Într-un studiu de farmacocinetică, efectuat la 7 pacienți, administrarea concomitentă a docetaxelului cu inhibitori puternici de CYP3A4, ketoconazolul a dus la o scădere considerabilă a clearance-ului docetaxelului cu 49%.

Farmacocinetica docetaxelului în prezența prednisonului a fost studiată la pacienți cu neoplasm de prostată metastazat. Docetaxelul este metabolizat pe calea izoenzimei CYP3A4, iar prednisonul este un inductor cunoscut al CYP3A4. Nu au fost observate efecte semnificative statistic ale prednisonului asupra profilului farmacocinetic al docetaxelului.

Docetaxelul se leagă de proteinele plasmatică în proporție mare (> 95%). Deși 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 proteinele plasmatică, cum sunt eritromicina, 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 digitoxinei de proteinele plasmatică.

Farmacocinetica docetaxelului, doxorubicinei și ciclofosfamidei nu a fost influențată de administrarea concomitentă a acestora. Date limitate, provenite dintr-un singur studiu clinic necontrolat, 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.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă /Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații cărora li se administrează docetaxel trebuie sfătuiți să evite sarcina și să nu procreeze și dacă femeile rămân gravide să se adreseze imediat medicului curant. Din cauza riscului genotoxic al docetaxelului (vezi pct. 5.3), femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de 2 luni după încetarea tratamentului cu docetaxel. Bărbații trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de 4 luni după încetarea tratamentului cu docetaxel.

Sarcina

Nu există informații privind administrarea docetaxel la gravide. S-a demonstrat că docetaxelul este atât embriotoxic, cât și fetotoxic la iepure și șobolan. Similar altor medicamente citotoxice, docetaxelul

poate determina efecte nocive asupra fătului dacă este administrat la gravide. Ca urmare, docetaxelul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este clar indicat.

Alăptarea

Docetaxelul este un medicament lipofil, dar nu se cunoaște dacă se excretă în laptele uman. Ca urmare, datorită posibilității de apariție a reacțiilor adverse la sugar, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu docetaxel.

Fertilitatea

Studiile la animale au arătat că docetaxelul prezintă efecte genotoxice și poate afecta fertilitatea la bărbați (vezi pct. 5.3). Prin urmare, bărbații tratați cu docetaxel trebuie să ceară sfatul privind posibilitatea 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. Cantitatea de alcool etilic conținută în acest medicament și reacțiile adverse ale medicamentului pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.4 și 4.8). Prin urmare, pacienții trebuie avertizați asupra posibilului impact pe care cantitatea de alcool și reacțiile adverse ale acestui medicament le pot avea asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje și trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă apar aceste reacții adverse în timpul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță pentru toate indicațiile terapeutice

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

- 1312 și 121 de pacienți la care s-a administrat în monoterapie docetaxel 100 mg/m², respectiv 75 mg/m².
- 258 de pacienți la care s-a administrat docetaxel în asociere cu doxorubicină.
- 406 pacienți la care s-a administrat docetaxel în asociere cu cisplatină.
- 92 de pacienți la care s-a administrat docetaxel în asociere cu trastuzumab.
- 255 de pacienți la care s-a administrat docetaxel în asociere cu capecitabină.
- 332 de pacienți (TAX 327) la care s-a administrat 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) la care s-a administrat docetaxel în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă (sunt prezentate evenimentele adverse semnificative clinic, atribuite tratamentului).
- 300 de pacienți cu adenocarcinom gastric (221 de pacienți în partea de fază III a studiului și 79 de pacienți în partea de fază II) la care s-a administrat docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (sunt prezentate evenimentele adverse semnificative clinic, atribuite tratamentului).
- 174 și 251 de pacienți cu cancer al capului și gâtului la care s-a administrat docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (sunt prezentate evenimentele adverse semnificative clinic, atribuite tratamentului).
 - 545 pacienți (studiul STAMPEDE) tratați cu docetaxel în asociere cu prednison sau prednisolon și TDA.

Aceste reacții adverse au fost descrise utilizând criteriile uzuale de toxicitate ale NCI (gradul 3 = G3; gradul 3-4 = G3/4; gradul 4 = G4), termenii COSTART și MedDRA. Frecvențele sunt definite astfel: 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.

Cel mai frecvent raportate reacții adverse la docetaxel administrat în monoterapie sunt neutropenie (care a fost reversibilă și nu a fost cumulativă; timpul median până la atingerea valorilor minime a neutropeniei a fost de 7 zile, iar valoarea mediană a duratei 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 de gravitate) raportate cu o frecvență $\geq 10\%$. În brațul de tratament cu trastuzumab în asociere cu docetaxel s-a observat creșterea incidenței EAG față de brațul de tratament cu docetaxel în monoterapie (40% față de 31%) și a EA de grad 4 (34% față de 23%).

În cazul asocierii cu capecitabină sunt prezentate cele mai frecvente reacții adverse atribuite tratamentului ($\geq 5\%$) raportate în cadrul unui studiu de fază III efectuat la pacienți cu neoplasm mamar la care tratamentul cu antraciclina a eșuat (vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină).

În cazul asocierii cu TDA și cu prednison sau prednisolon (studiul STAMPEDE), reacțiile adverse care au apărut pe parcursul celor 6 cicluri de tratament cu docetaxel și care au avut o incidență cu cel puțin 2% mai mare în brațul de tratament cu docetaxel, comparativ cu brațul de control, sunt prezentate utilizând gradele conform scalei CTCAE.

Următoarele reacții adverse au fost observate frecvent în cazul administrării docetaxel:

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacțiile de hipersensibilitate au apărut, în general, la câteva minute după inițierea perfuziei intravenoase cu docetaxel și au fost, de obicei, ușoare până la moderate. Cel mai frecvent raportate simptome au fost eritem facial tranzitoriu, erupții cutanate tranzitorii însoțite sau nu de prurit, senzație de constricție toracică, lombalgie, dispnee și febră sau frisoane induse de medicament. Reacțiile adverse severe au fost caracterizate prin hipotensiune arterială și/sau bronhospasm sau erupții cutanate/eritem generalizate (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului nervos

Apariția neurotoxicității periferice severe impune scăderea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4). Semnele neuro-senzoriale ușoare până la moderate sunt caracterizate de parestezii, disestezii sau durere incluzând senzație de arsură. Evenimentele adverse neuromotorii sunt caracterizate, în principal, de slăbiciune.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Au fost observate reacții cutanate reversibile, în general considerate ușoare până la moderate. Reacțiile au fost caracterizate prin erupții cutanate tranzitorii, incluzând erupții localizate, în principal pe picioare și mâini (inclusiv sindrom mână/picior sever), dar și pe brațe, față sau torace, frecvent însoțite de prurit.

Erupțiile au apărut, în general, la o săptămână după perfuzia intravenoasă cu docetaxel. Au fost raportate mai puțin frecvent simptome severe cum sunt erupții urmate de descumare, care au determinat rar întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu docetaxel (vezi pct. 4.2 și 4.4). Modificările unghiale grave sunt caracterizate prin 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 edem al venei. Retenția de lichide include evenimente adverse cum sunt edeme periferice și, mai puțin frecvent, efuziune pleurală, efuziune pericardică, ascită și creștere ponderală. Edemele periferice debutează, în general, la nivelul extremităților declive și se pot generaliza determinând o creștere în greutate de 3 kg sau mai mult. Incidența și severitatea retenției de lichide sunt cumulative (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse în cazul carcinomului mamar, pentru docetaxel 100 mg/m² în monoterapie:

Clasificarea 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	Hipersensibilitate (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		Tulburări de ritm (G3/4: 0,7%)	Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială; Hipertensiune arterială; Hemoragii	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee (severă: 2,7%)		
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită (G3/4: 5,3%); Diaree (G3/4: 4%); Greață (G3/4: 4%); Vărsături (G3/4: 3%)	Constipație (severă: 0,2%); Durere abdominală (severă: 1%); Hemoragie gastro-intestinală (severă: 0,3%)	Esofagită (severă: 0,4%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Reacție cutanată (G3/4: 5,9%); Modificări unghiale (severe: 2,6%)		

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (severă: 1,4%)	Artralgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Retenție de lichide (severă: 6,5%); Astenie (severă: 11,2%); Durere	Reacție la locul perfuziei intravenoase; Durere toracică de etiologie non-cardiacă (severă: 0,4%)	
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 în cazul carcinomului mamar, pentru 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 monoterapie, în doze de 100 mg/m². 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 de 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 de săptămâni). Debutul retenției de lichide moderată și severă 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 în cazul carcinomului bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, pentru docetaxel 75 mg/m² în monoterapie:

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 5%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 54,2%); Anemie (G3/4: 10,8%); Trombocitopenie (G4: 1,7%)	Neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (fără a fi severă)
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă periferică (G3/4: 0,8%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 2,5%)

Tulburări cardiace		Tulburări de ritm (fără a fi severe)
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%)	Modificări unghiale (severe: 0,8%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (severă: 12,4%); Retenție de lichide (severă: 0,8%); Durere	
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinei sanguine de G3/4 (< 2%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse în cazul carcinomului mamar, pentru docetaxel 75 mg/m² în asociere cu doxorubicină:

Clasificare 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		Hipersensibilitate (G3/4: 1,2%)	
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă periferică (G3: 0,4%)	Neuropatie motorie periferică (G3: 0,4%)	
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă; Tulburări de ritm (fără a fi severe)	
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	Constipație	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Modificări unghiale (severe: 0,4%); Reacție cutanată (fără a fi severă)		
Tulburări musculo-scheletice și ale		Mialgie	

țesutului conjunctiv			
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 în cazul carcinomului mamar, pentru docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatin

Clasificare 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 hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 51,5%); Anemie (G3/4: 6,9%); Trombocitopenie (G4: 0,5%)	Neutropenie febrilă	
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (G3/4: 2,5%)		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie 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 musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (severă: 0,5%)		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (severă: 9,9%); Retenție de lichide (severă: 0,7%); Febră (G3/4: 1,2%)	Reacție la locul perfuziei intravenoase Durere	

Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (2,1%); Creșterea ALAT de G3/4 (1,3%)	Creșterea ASAT de G3/4 (0,5%); Creșterea fosfatazei alcaline serice de G3/4 (0,3%)
--------------------------	--	--	---

Lista tabelară a reacțiilor adverse în cazul carcinomului mamar, pentru docetaxel 100 mg/m² în asociere cu trastuzumab

Clasificarea 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 însoțită de 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 faringo-laringiană; Nazo-faringită; Dispnee; Tuse; Rinoree	
Tulburări gastro-intestinale	Greață; Diaree; Vărsături; Constipație; Stomatită; Dispepsie; Durere abdominală	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Eritem; Erupții cutanate; Modificări unghiale	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie; Artralgie; Durere la nivelul extremităților; Durere osoasă; Lombalgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie; Edeme periferice; Febră; Oboseală; Inflamație a mucoaselor; Durere; Afecțiune asemănătoare gripei; Durere toracică; Frisoane	Letargie
Investigații diagnostice	Creștere în greutate	

Descrierea reacțiilor adverse selectate în cazul carcinomului mamar, pentru docetaxel 100 mg/m² în asociere cu trastuzumab

Tulburări cardiace

Insuficiența cardiacă simptomatică a fost raportată la 2,2% dintre pacienții la care s-a administrat docetaxel în asociere cu trastuzumab comparativ cu 0% dintre pacienții la care s-a administrat docetaxel în monoterapie. În brațul de tratament cu docetaxel în asociere cu trastuzumab, 64% dintre

pacienți fuseseră tratați anterior cu o antraciclina ca tratament adjuvant, comparativ cu 55% în brațul de tratament cu docetaxel în monoterapie.

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: Toxicitatea hematologică a fost crescută la pacienții la care s-a administrat 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 tabloului leucocitar. Incidența neutropeniei febrile/sepsisului neutropenic a fost, de asemenea, crescută la pacienții tratați cu Herceptin în asociere cu docetaxel (23% față de 17% la pacienții tratați cu docetaxel în monoterapie).

Lista tabelară a reacțiilor adverse în cazul carcinomului mamar, pentru docetaxel 75 mg/m² în asociere cu capecitabină

Clasificarea 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%); Anemie (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 faringo-laringiană (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%); Modificări unghiale (G3/4: 2%)	Dermatită; Erupții cutanate eritematoase (G3/4: < 1%); Modificări de culoare ale unghiilor; Onicoliză (G3/4: 1%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 2%); Artralgie (G3/4: 1%)	Durere la nivelul extremităților (G3/4: < 1%); Lombalgie (G3/4: 1%);
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (G3/4: 3%); Febră (G3/4: 1%); Fatigabilitate/slăbiciune (G3/4: 5%);	Letargie; Durere

	Edeme periferice (G3/4: 1%)	
Investigații diagnostice		Scădere în greutate Creșterea bilirubinemiei G3/4 (9%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse în cazul carcinomului de prostată metastazat, rezistent la castrare, pentru docetaxel 75 mg/m² în asociere cu prednison sau prednisolon

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 3,3%)	
Tulburări hematologice și limfatic	Neutropenie (G3/4: 32%); Anemie (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenie (G3/4: 0,6%); Neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (G3/4: 0,6%)
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă periferică (G3/4: 1,2%); Disgeuzie (G3/4: 0%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 0%)
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală (G3/4: 0,6%)
Tulburări cardiace		Disfuncție ventriculară stângă (G3/4: 0,3%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Epistaxis (G3/4: 0%); Dispnee (G3/4: 0,6%); Tuse (G3/4: 0%)
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 2,4%); Diaree (G3/4: 1,2%); Stomatită/Faringită (G3/4: 0,9%); Vărsături (G3/4: 1,2%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Modificări unghiale (fără a fi severe)	Erupții cutanate exfoliative (G3/4: 0,3%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie (G3/4: 0,3%); Mialgie (G3/4: 0,3%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate (G3/4: 3,9%); Retenție de lichide (severă: 0,6%)	

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în cancerul de prostată metastazat, hormono-sensibil, sau răspândit local, cu risc crescut, pentru docetaxel 75 mg/m² în asociere cu prednison sau prednisolon și TDA (studiul STAMPEDE).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări hematologice și limfatic	Neutropenie (G3-4: 12 %) Anemie Neutropenie febrilă (G3-4: 15%)	
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (G3-4: 1%)
Tulburări endocrine		Diabet (G3-4: 1%)
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie
Tulburări psihice	Insomnie (G3: 1%)	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă periferică	Amețeli

	(≥G3: 2%) ^a Cefalee	
Tulburări oculare		Vedere încetșată
Tulburări cardiace		Hipotensiune arterială (G3: 0%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee (G3: 1%) Tuse (G3: 0%) Infecții ale tractului respirator superior (G3: 1%)	Faringită (G3: 0%)
Tulburări gastro-intestinale	Diaree (G3: 3%) Stomatită (G3: 0%) Constipație (G3: 0%) Greață (G3: 1%) Dispepsie Dureri abdominale (G3: 0%) Flatulență	Vărsături (G3: 1%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (G3: 3%) ^a Modificări la nivelul unghiilor (G3: 1%)	Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3-4: 2%) Simptome pseudogripale (G3: 0%) Astenie (G3: 0%) Retenție de lichide	Febră (G3: 1%) Candidoză orală Hipocalcemie (G3: 0%) Hipofosfatemie (G3-4: 1%) Hipopotasemie (G3: 0%)

^a Provenite din studiul GETUG AFU15

Lista tabelară a reacțiilor adverse pentru docetaxel 75 mg/m² în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă la pacienți cu neoplasm mamar cu ganglioni pozitivi (TAX 316) și ganglioni negativi (GEICAM 9805) – date globale

Clasificarea 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		Hipersensibilitate (G3/4: 0,6%)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 1,5%)		
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie (G3/4: 0,6%); Neuropatie senzitivă periferică (G3/4: 0,1%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 0%)	Sincopă (G3/4: 0%) Neurotoxicitate (G3/4: 0%); Somnolență (G3/4: 0%)

Tulburări oculare	Conjunctivită (G3/4: <0,1%)	Creșteri ale secreției lacrimale (G3/4: ≤0,1%)	
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 0,2%)	
Tulburări vasculare	Bufeuri (G3/4: 0,5%)	Hipotensiune arterială (G3/4: 0%) Flebită (G3/4: 0%)	Limfedem (G3/4: 0%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse (G3/4: 0%)	
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 5,0%); Stomatită (G3/4: 6,0%); Vărsături (G3/4: 4,2%); Diaree (G3/4: 3,4%); Constipație (G3/4: 0,5%)	Durere abdominală (G3/4: 0,4%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; (persistentă: <3%); Afecțiuni cutanate (G3/4: 0,6%); Modificări unghiale (G3/4: 0,4%)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 0,7%); Artralgie (G3/4: 0,2%)		
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Amenoree (G3/4: NA)		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (G3/4: 10,0%); Febră (G3/4: NA); Edeme periferice (G3/4: 0,2%)		
Investigații diagnostice		Creștere în greutate (G3/4: 0%); Scădere în greutate (G3/4: 0,2%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, pentru docetaxel 75 mg/m² în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă la pacienți cu neoplasm mamar cu ganglioni pozitivi (TAX 316) și ganglioni negativi (GEICAM 9805)

Tulburări ale sistemului nervos

În studiul TAX316 s-a observat că neuropatia senzitivă periferică a debutat în timpul tratamentului și a persistat în timpul perioadei de urmărire la 84 de pacienți (11,3%) din brațul TAC și la 15 pacienți (2%) din brațul FAC. La încheierea perioadei de urmărire (mediana perioadei de urmărire de 8 ani) s-a observat că neuropatia senzitivă periferică este în evoluție la 10 pacienți(1,3%) din brațul TAC și la 2 pacienți (0,3%) din brațul FAC.

În studiul GEICAM 9805, neuropatia senzitivă periferică cu debut în timpul tratamentului s-a menținut în timpul perioadei de urmărire la 10 pacienți (1,9%) din brațul TAC și la 4 pacienți (0.8 %) din brațul FAC. La încheierea perioadei de urmărire (mediana perioadei de urmărire de 10 ani și 5 luni), s-a constatat neuropatie senzitivă periferică evolutivă la 3 pacienți (0,6%) din brațul TAC și la 1 pacient (0,2%) din brațul FAC.

Tulburări cardiace

În studiul TAX316, 26 de pacienți (3,5%) din brațul TAC și 17 pacienți (2,3%) din brațul FAC au manifestat insuficiență cardiacă congestivă. Toți pacienții, exceptând unul 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 ca urmare a insuficienței cardiace.

În studiul GEICAM 9805, 3 pacienți (0,6%) din brațul TAC și 3 pacienți (0,6%) din brațul FAC au dezvoltat insuficiență cardiacă congestivă în timpul perioadei de urmărire. La încheierea perioadei de urmărire (mediana perioadei efective de urmărire de 10 ani și 5 luni), niciun pacient din brațul TAC nu avea ICC și 1 pacient din brațul TAC a decedat din cauza cardiomiopatiei dilatative, iar în brațul FAC 1 pacient (0,2%) avea ICC.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

În studiul TAX316 a fost raportată alopecia la 678 din 744 de pacienți TAC (92,3%) și 645 din 736 de pacienți FAC (87,6%), aceasta persistând în perioada de urmărire de după terminarea chimioterapiei. La sfârșitul perioadei de urmărire (cu o perioadă mediană de urmărire de 8 ani), alopecia a fost în evoluție la 29 de pacienți TAC (3,9%) și 16 pacienți FAC (2,2%).

În studiul GEICAM 9805, alopecia care a debutat în timpul tratamentului și a persistat pe parcursul perioadei de urmărire (durata mediană a perioadei de urmărire de 10 ani și 5 luni) și a fost observată ca fiind în evoluție la 49 de pacienți (9,2%) din brațul TAC și la 35 de pacienți (6,7%) din brațul FAC. Alopecia legată de medicamentul investigat a apărut sau s-a agravat în timpul perioadei de urmărire la 42 de pacienți (7,9%) din brațul TAC și la 30 de pacienți (5,8%) din brațul FAC. La încheierea perioadei de urmărire (mediana perioadei efective de urmărire de 10 ani și 5 luni), alopecia a fost observată ca fiind în evoluție la 3 pacienți (0,6%) din brațul TAC și la 1 pacient (0,2%) din brațul FAC.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

În studiul TAX 316, amenoreea care a debutat în timpul tratamentului și s-a menținut în timpul perioadei de urmărire după încheierea chimioterapiei, a fost raportată la 202 din 744 paciente (27,2%) din brațul TAC și la 125 din 736 paciente (17%) din brațul FAC. S-a observat că amenoreea a persistat la încheierea perioadei de urmărire (mediana perioadei de urmărire de 8 ani) la 121 din 744 paciente (16,3%) tratate cu TAC și la 86 de paciente (11,7%) tratate cu FAC.

În studiul GEICAM 9805 amenoreea care a debutat în timpul tratamentului și a persistat pe parcursul perioadei de urmărire, a fost observată ca fiind în evoluție la 18 paciente (3,4%) din brațul TAC și la 5 paciente (1,0%) din brațul FAC. La încheierea perioadei de urmărire (mediana perioadei de urmărire de 10 ani și 5 luni), s-a observat persistența amenoreei la 7 paciente (1,3%) din brațul TAC și la 4 paciente (0,8%) din brațul FAC.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

În studiul TAX316 edemul periferic, care a debutat în timpul tratamentului și a persistat în timpul perioadei de urmărire după încheierea chimioterapiei, a fost observat la 119 pacienți 744 (16%) 11 în brațul TAC și la 23 pacienți din 736 (3,1%) în brațul FAC. La încheierea perioadei de urmărire (mediana perioadei efective de urmărire de 8 ani), edemul periferic persista la 19 pacienți (2,6%) tratați cu TAC și la 4 pacienți (0,5%) tratați cu FAC.

În studiul TAX316 limfedemul care a debutat în timpul tratamentului și s-a menținut în timpul perioadei de urmărire după încheierea chimioterapiei, a fost raportat la 11 din 744 pacienți (1,5%) tratați cu TAC și la 1 pacient din 736 (0,1%) tratați cu FAC. La încheierea perioadei de urmărire (mediana perioadei efective de urmărire de 8 ani), a fost observată persistența limfedemului la 6 pacienți (0,8%) tratați cu TAC și la 1 pacient (0,1%) tratat cu FAC.

În studiul TAX316 astenia care a debutat în timpul tratamentului și s-a menținut în timpul perioadei de urmărire după încheierea chimioterapiei, a fost raportată la 236 din 744 pacienți (31,7%) tratați cu TAC și la 180 din 736 pacienți (24,5%) tratați cu FAC. La încheierea perioadei de urmărire (mediana perioadei efective de urmărire de 8 ani), a fost observată persistența asteniei la 29 pacienți (3,9%) tratați cu TAC și la 16 pacienți (2,2%) tratați cu FAC.

În studiul GEICAM 9805 edemul periferic care a debutat în timpul tratamentului, s-a menținut în timpul perioadei de urmărire la 4 pacienți (0,8%) din brațul TAC și la 2 pacienți (0,4%) din brațul FAC. La încheierea perioadei de urmărire (mediana perioadei de urmărire de 10 ani și 5 luni), niciun

pacient (0%) din brațul TAC nu mai avea edem periferic, iar în brațul FAC acesta a persistat la 1 pacient (0,2%).

Limfedemul care a debutat în timpul tratamentului s-a menținut în timpul perioadei de urmărire la 5 pacienți (0,9%) în brațul TAC și la 2 pacienți (0,4%) în brațul FAC. La încheierea perioadei de urmărire, s-a observat persistența limfedemului la 4 pacienți (0,8%) în brațul TAC și la 1 pacient (0,2%) în brațul FAC.

Astenia care a debutat în timpul tratamentului și a persistat pe parcursul perioadei de urmărire a fost observată ca fiind în evoluție la 12 pacienți (2,3%) din brațul TAC și la 4 pacienți (0,8%) din brațul FAC. La încheierea perioadei de urmărire s-a observat persistența asteniei la 2 pacienți (0,4%) din brațul TAC și la 2 pacienți (0,4%) din brațul FAC.

Leucemie acută/Sindrom mielodisplazic

După o perioadă de urmărire de 10 ani în cadrul studiului TAX316, leucemia acută a fost raportată la 3 din 744 de pacienți TAC (0,4%) și la 1 din 736 pacienți FAC (0,1%). Un pacient (0,1%) tratat cu TAC și 1 pacient (0,1%) tratat cu FAC au decedat din cauza leucemiei acute în timpul perioadei de urmărire (mediana perioadei de urmărire de 8 ani). Sindromul mielodisplazic a fost raportat la 2 din 744 de pacienți TAC (0,3%) și la 1 din 736 pacienți FAC (0,1%).

După 10 ani de urmărire în cadrul studiului GEICAM 9805 leucemia acută s-a instalat la 1 din 532 (0,2%) pacienți din brațul TAC. Nu au fost raportate astfel de cazuri la pacienții din brațul FAC. Niciun pacient din cele două grupuri de tratament nu a fost diagnosticat cu sindrom mielodisplazic.

Complicații neutropenice

Tabelul de mai jos indică faptul că incidența neutropeniei de Grad 4, a neutropeniei febrile și infecției neutropenice a fost scăzută la pacienții tratați profilactic cu G-CSF, după ce această profilaxie a fost impusă în brațul TAC-STUDIUL GEICAM.

Complicații neutropenice la pacienți 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 în cazul adenocarcinomului gastric, pentru docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecție neutropenică; Infecție (G3/4: 11,7%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropenie (G3/4: 83,2%); Trombocitopenie (G3/4: 8,8%); Neutropenie febrilă	
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (G3/4: 1,7)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 11,7%)	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie 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%); Modificări 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 pune viața în pericol: 1%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate în cazul adenocarcinomului gastric, pentru docetaxel 75 mg/m² în asociere cu cisplatin 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% dintre ciclurile de tratament). Neutropenia febrilă și infecția neutropenică au apărut la 12,1%, respectiv 3,4% dintre pacienții la care s-a administrat 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 în cazul cancerului de cap și gât, pentru docetaxel 75mg/m² în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)

Clasificarea 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		Hipersensibilitate (care nu este severă)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 0,6%)		
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie/Parosmie; Neuropatie periferică	Amețeli	

	senzitivă (G3/4: 0,6%)		
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 gastro-intestinale	Greață (G3/4: 0,6%); Stomatită (G3/4: 4,0%); Diaree (G3/4: 2,9%); Vărsături (G3/4: 0,6%)	Constipație; Esofagită / Disfagie / Odinofagie (G3/4: 0,6%); Durere abdominală; Dispepsie; Hemoragie gastro-intestinală (G3/4: 0,6%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (G3/4: 10,9%)	Erupție cutanată pruriginoasă; Xeroză cutanată; Exfoliere cutanată (G3/4: 0,6%)	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie (G3/4: 0,6%)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 3,4%); Febră (G3/4: 0,6%); Retenție de lichide; Edem		
Investigații diagnostice		Creștere în greutate	

- Chimioterapie de inducție urmată chimioradioterapie (TAX 324)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 3,6%);	Infecție neutropenică	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)		Dureri de tip neoplazic (G3/4: 1,2%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 83,5%); Anemie (G3/4: 12,4%); Trombocitopenie (G3/4: 4,0%); Neutropenie febrilă		
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate
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 gastro-intestinale	Greață (G3/4: 13,9%); Stomatită (G3/4: 20,7%); Vărsături (G3/4: 8,4%); Diaree (G3/4: 6,8%); Esofagită / disfagie / odinofagie (G 3/4: 12,0%); Constipație (G 3/4: 0,4%)	Dispepsie (G3/4: 0,8%); Durere gastro-intestinală (G3/4: 1,2%); Hemoragie gastro-intestinală (G3/4: 0,4%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (G3/4: 4,0%); Erupție cutanată pruriginoasă	Xeroză cutanată; Exfoliere cutanată	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie (G3/4: 0,4%)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 4%); Febră (G3/4: 3,6%); Retenție de lichide (G3/4: 1,2%); Edem (G3/4: 1,2%)		
Investigații diagnostice	Scădere ponderală		Creștere ponderală

Experiența după punerea pe piață a medicamentului

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

Au fost raportate (cu frecvență necunoscută) neoplazii primare secundare tratamentului, inclusiv limfom non-Hodgkin, atunci când docetaxel a fost administrat în asociere cu medicamente chimioterapice cunoscute a determina neoplazii primare secundare tratamentului. Au fost raportate (mai puțin frecvent) cazuri de leucemie mieloidă acută și sindrom mielodisplazic în studii clinice pivot efectuate la pacienți cu neoplasm mamar tratate cu TAC.

Tulburări hematologice și limfatice

Au fost raportate supresie medulară și alte reacții adverse hematologice. A fost raportată coagulare intravasculară diseminată (CID), frecvent asociată cu sepsis sau insuficiență multiplă de organ.

Tulburări ale sistemului imunitar

Au fost raportate câteva cazuri de șoc anafilactic, care s-a finalizat uneori cu deces.

La pacienții care au dezvoltat anterior reacții de hipersensibilitate la paclitaxel au fost raportate reacții de hipersensibilitate la docetaxel (cu frecvență necunoscută).

Tulburări ale sistemului nervos

În cazul administrării docetaxel, au fost observate cazuri rare de convulsii sau pierdere tranzitorie a stării de conștiență. 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 în mod caracteristic în timpul perfuzării medicamentului și în asociere cu reacții de hipersensibilitate. Acestea au fost reversibile la întreruperea perfuziei intravenoase. Au fost raportate cazuri rare de lăcrimare însoțită sau nu de conjunctivită, ca urmare a obstrucției canalului lacrimal, care determină secreție lacrimală excesivă. La pacienții tratați cu docetaxel, s-au raportat cazuri de edem macular cistoid (EMC).

Tulburări acustice și vestibulare

Au fost raportate cazuri rare de ototoxicitate, tulburări ale auzului și/sau surditate.

Tulburări cardiace

Au fost raportate cazuri rare de infarct miocardic.

La pacienții care au fost tratați cu docetaxel în asociere cu doxorubicină, 5-fluorouracil și/sau ciclofosfamidă, a fost raportată aritmie ventriculară, inclusiv tahicardie ventriculară (cu frecvență necunoscută), uneori letală.

Tulburări vasculare

Rar, au fost raportate evenimente tromboembolice venoase.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

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

Tulburări gastro-intestinale

Au fost raportate cazuri rare de enterocolită, inclusiv colită, colită ischemică și enterocolită neutropenică, care pot duce la deces (cu frecvență necunoscută).

Au fost raportate cazuri rare de deshidratare ca urmare a evenimentelor gastro-intestinale, inclusiv enterocolită și perforație gastro-intestinală.

Au fost raportate cazuri rare de ileus și ocluzie intestinală.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rar au fost raportate cazuri de hepatită care s-au finalizat uneori cu deces, în special la pacienți cu afecțiuni hepatice preexistente.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

La administrarea de docetaxel, au fost raportate cazuri de lupus eritematos cutanat, erupții buloase, cum este eritemul polimorf, și reacții adverse cutanate severe, cum sunt sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) și pustuloza exantematoasă acută generalizată (PEAG). În cazul docetaxel au fost raportate modificări asemănătoare sclerodermiei precedate, în general, de limfedem periferic. Au fost raportate cazuri de alopecie permanentă (cu frecvență necunoscută). Au fost raportate, cu frecvență necunoscută, cazuri de reacții adverse întârziate la locul de perfuzare, cu aspect de arsură.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Au fost raportate insuficiență renală și blocaj renal. În aproximativ 20% din aceste cazuri nu au existat factori pentru insuficiență renală acută, cum sunt medicamente nefrotoxice administrate concomitent sau afecțiuni gastrointestinale.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Rar, a fost raportată reactivarea fenomenelor postiradiere.

Reactivarea reacțiilor la nivelul locului de injectare (recurența reacțiilor cutanate la locul unde s-a produs anterior o extravazare, după administrarea de docetaxel într-un loc diferit) a fost observată la locul unde a avut loc anterior o extravazare (cu frecvență necunoscută).

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 dezechilibru electrolitic. Au fost raportate cazuri de hiponatremie, asociate cel mai adesea cu deshidratare, vărsături și pneumonie. Au fost observate hiponatremie, hipomagnezemie, hipocalcemie, de obicei în asociere cu tulburări gastro-intestinale, în special cu diaree. A fost raportată apariția sindromului de liză tumorală, posibil letal (cu frecvență necunoscută).

Tulburări musculo-scheletice

În cazul administrării de docetaxel, a fost raportată apariția miozitei (cu frecvență necunoscută).

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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Au fost raportate 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, poate să apară exacerbarea evenimentelor adverse. Complicațiile principale anticipate în caz de supradozaj sunt supresia măduvei osoase, neurotoxicitate periferică și mucozită. Pacienților trebuie să li se administreze G-CSF în doze terapeutice cât mai curând posibil după diagnosticarea supradozajului. La nevoie, trebuie instituite alte măsuri terapeutice simptomatice adecvate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice, Taxani, codul ATC: L01CD02.

Mecanism de acțiune

Docetaxelul este un medicament antineoplazic care acționează prin facilitarea asamblării tubulinei în microtubuli stabili și inhibă dezasamblarea lor, ceea ce determină scăderea accentuată 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 demonstrat că docetaxelul este citotoxic *in vitro* împotriva unor variate linii celulare tumorale murine și umane, precum și asupra unor celule din tumori umane recent excizate, în cadrul studiilor clonogenice.

Docetaxelul atinge concentrații intracelulare ridicate, cu un timp de remanență la nivel celular prelungit. În plus, s-a observat că docetaxelul este activ la nivelul anumitor linii celulare, dar nu toate liniile celulare care exprimă în exces glicoproteina P, care este codificată de gena rezistenței

polimedicamentoase. *In vivo*, efectul docetaxel nu depinde de schema de administrare și docetaxelul prezintă acțiune antitumorală experimentală cu spectru larg împotriva tumorilor avansate, la murine și om.

Eficacitate clinică și siguranță

Neoplasm mamar

Docetaxel în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă: tratament adjuvant

Pacienți cu neoplasm mamar operabil, cu ganglioni pozitivi (TAX 316)

Datele provenite dintr-un studiu clinic multicentric deschis, randomizat, susțin utilizarea docetaxel pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu neoplasm mamar operabil cu afectare ganglionară și SPK $\geq 80\%$, cu vârste cuprinse între 18 și 70 de ani. După stratificarea în funcție de numărul de ganglioni limfatici afectați (1-3, 4+), 1491 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie docetaxel 75 mg/m² la o oră după doxorubicină 50 mg/m² și ciclofosfamidă 500 mg/m² (brațul TAC), fie doxorubicină 50 mg/m², urmată de fluorouracil 500 mg/m² și ciclofosfamidă 500 mg/m² (brațul FAC). Ambele scheme de tratament au fost administrate o dată la 3 săptămâni, timp de 6 cicluri. Docetaxel a fost administrat în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, iar toate celelalte medicamente au fost administrate intravenos în *bolus*, în ziua 1. G-CSF a fost administrat ca profilaxie secundară la pacienții la care a apărut neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție). La pacienții din brațul TAC s-a administrat profilactic tratament antibiotic cu ciprofloxacină 500 mg pe cale orală, de două ori pe zi, timp de 10 zile, începând cu ziua 5 a fiecărui ciclu de tratament sau echivalent. În ambele brațe, după ultimul ciclu de chimioterapie, la pacienții cu receptori estrogenici și/sau progesteronici prezenți s-a administrat tamoxifen 20 mg/zi, timp de 5 ani. Radioterapia adjuvantă a fost recomandată în funcție de ghidurile terapeutice în vigoare în unitățile medicale în care s-a desfășurat studiul, la 69% dintre pacienții la care s-a administrat TAC și la 72% dintre pacienții la care s-a administrat FAC.

Au fost efectuate două analize interimare și o analiză finală. Prima analiză interimară a fost planificată la 3 ani după data la care jumătate din pacienți fuseseră înrolați în studiu. A doua analiză interimară a fost realizată după înregistrarea globală a 400 de evenimente de SFB, ceea ce a dus la un timp median de urmărire de 55 de luni. Analiza finală a fost realizată la vizita de urmărire la 10 ani (exceptând cei cu SFB sau cei excluși anterior de la monitorizare). Supraviețuirea fără boală (SFB) a fost primul criteriu final de eficacitate, iar supraviețuirea totală (ST) a fost al doilea criteriu final de eficacitate.

O analiză finală a fost efectuată cu un timp median de urmărire de 96 de luni. S-a demonstrat o supraviețuire fără semne de boală semnificativ mai mare în cazul pacienților la care s-a administrat TAC, comparativ cu pacienții la care s-a administrat FAC. Incidența recăderilor la 10 ani a fost mai mică la pacienții la care s-a administrat TAC, comparativ cu pacienții la care s-a administrat FAC (39% comparativ cu 45%), adică o reducere a riscului absolut cu 6% ($p = 0,0043$). De asemenea, supraviețuirea generală la 10 ani a fost semnificativ mai mare în cazul TAC, față de FAC (76% față de 69%), adică o reducere absolută a riscului de deces cu 7% ($p = 0,002$). Deoarece beneficiul observat la pacienții cu mai mult de 4 ganglioni afectați nu a fost semnificativ din punct de vedere statistic asupra SFB și ST, nu a fost evidențiat un raport pozitiv beneficiu/risc pentru pacienții TAC cu mai mult de 4 ganglioni afectați.

Per total, rezultatele studiului indică un raport pozitiv beneficiu/risc pentru TAC, comparativ cu FAC.

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

	Supraviețuire fără semne de boală	Supraviețuire generală
--	-----------------------------------	------------------------

Subgrupe de pacienți	Număr de pacienți	Risc relativ*	ÎÎ 95%	p =	Risc relativ*	ÎÎ 95%	p =
Nr. de ganglioni afectați							
Total	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*un risc relativ mai mic decât 1 indică faptul că TAC se asociază cu o supraviețuire fără semne de boală și o supraviețuire generală mai mari comparativ cu FAC.

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

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

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

După perioada de urmărire cu durată mediană de 77 luni, s-a demonstrat supraviețuirea liberă de boală semnificativ mai lungă pentru brațul TAC comparativ cu brațul FAC. Pacienții tratați cu TAC au avut o reducere cu 32% a riscului de recidivă comparativ cu cei tratați cu FAC (risc relativ = 0,68, ÎÎ 95% (0,49-0,93), p = 0,01). După perioada de urmărire cu durată mediană de 10 ani și 5 luni, pacienții tratați cu TAC au prezentat o scădere cu 16,5% a riscului de recidivă, comparativ cu pacienții tratați cu FAC (risc relativ = 0,84, ÎÎ 95% (0,65-1,08), p=0,1646). Datele privind SFB nu au fost semnificative statistic, dar s-au asociat totuși cu o tendință pozitivă în favoarea TAC.

După perioada de urmărire cu durată mediană de 77 luni, supraviețuirea globală (SG) a fost mai mare în brațul TAC, pacienții tratați cu TAC având o reducere cu 24% a riscului de deces comparativ cu

FAC (risc relativ = 0,76, Î 95% (0,46-1,26), p = 0,29). Cu toate acestea, distribuția SG nu a fost semnificativ diferită între cele 2 grupuri.

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

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

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

Subseturile de pacienți tratați cu TAC au fost analizate în analiza primară (după o perioadă mediană de urmărire de 77 luni) în conformitate cu principalii factori de prognostic definiți prospectiv (vezi tabelul de mai jos):

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

Subset pacient	Număr de pacienți în grupul TAC	Supraviețuire fără boală	
		Risc relativ*	Î 95%
Total	539	0,68	0,49-0,93
Vârstă categoria 1 <50 ani ≥50 ani	260	0,67	0,43-1,05
	279	0,67	0,43-1,05
Vârstă categoria 2 <35 ani ≥35 ani	42	0,31	0,11-0,89
	497	0,73	0,52-1,01
Status receptor hormonal Negativ Pozitiv	195	0,7	0,45-1,1
	344	0,62	0,4-0,97
Dimensiunea tumorii ≤2 cm >2 cm	285	0,69	0,43-1,1
	254	0,68	0,45-1,04
Grad histologic Grad 1 (include grad neevaluat) Grad 2 Grad 3	64	0,79	0,24-2,6
	216	0,77	0,46-1,3
	259	0,59	0,39-0,9
Status de menopauză Pre-menopauză Post- menopauză	285	0,64	0,40-1
	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC	FAC	Risc relativ (TAC/FAC)	
--	-----	-----	------------------------	--

Subgrupuri întrunind indicația relativă pentru chimioterapie ^a	(n=539)	(n=521)	(Î 95%)	valoare p
Nu	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Da	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicină și ciclofosfamidă

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicină și ciclofosfamidă

Î = interval de încredere; ER = receptor pentru estrogen

PR = receptor pentru progesteron

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

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

Docetaxel în monoterapie

Două studii clinice randomizate, comparative, de fază III, efectuate cu docetaxel în doză și schema terapeutică recomandate, de 100 mg/m² administrate o dată la 3 săptămâni, au inclus 326 de pacienți cu neoplasm mamar metastazat cu eșec la terapia cu agenți alchilanți, respectiv 392 de pacienți cu neoplasm mamar metastazat cu eșec la terapia cu antracicline.

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 durata 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 pacienți (2%) au întrerupt definitiv tratamentul datorită retenției de lichide, comparativ cu 15 pacienți tratați cu doxorubicină (9%), care au întrerupt definitiv tratamentul datorită toxicității cardiace (3 cazuri de insuficiență cardiacă congestivă care s-au finalizat cu deces).

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

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

A fost efectuat un studiu clinic deschis, multicentric, randomizat, de fază III, pentru a compara docetaxel în monoterapie cu paclitaxel, în tratamentul neoplasmului mamar avansat, la pacienți a căror terapie anterioară a inclus o antraciclină. Un număr total de 449 de pacienți a fost randomizat pentru a se administra fie docetaxel în monoterapie 100 mg/m², în perfuzie intravenoasă cu durata de o 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 criteriul final principal de evaluare sau rata de răspuns generală (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).

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

Docetaxel în asociere cu doxorubicină

Un studiu clinic amplu, randomizat, de fază III, care a inclus 429 de pacienți cu neoplasm mamar metastazat netratați anterior, a fost efectuat cu doxorubicină 50 mg/m² în asociere cu docetaxel 75 mg/m² (brațul AT) comparativ cu doxorubicină 60 mg/m² în asociere cu ciclofosamidă 600 mg/m² (brațul AC). Ambele regimuri au fost administrate în ziua 1 o dată la 3 săptămâni.

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

În acest studiu, în brațul AT s-a observat o incidență mai mare a neutropeniei severe (90% față de 68,6%), neutropeniei febrile (33,3% față de 10%), infecțiilor (8% față de 2,4%), diareei (7,5% față de 1,4%), asteniei (8,5% față de 2,4%) și a durerii (2,8% față de 0%), comparativ cu brațul AC. Pe de altă parte, în brațul AC s-a observat o incidență crescută a anemiei severe (15,8% față de 8,5%) comparativ cu brațul AT și, în plus, o incidență crescută a toxicității cardiace severe: insuficiență cardiacă congestivă (3,8% față de 2,8%), scădere absolută a FEVS $\geq 20\%$ (13,1% față de 6,1%), scădere absolută a FEVS $\geq 30\%$ (6,2% față de 1,1%). Decesul ca urmare a reacțiilor adverse a survenit la un pacient din brațul AT (insuficiență cardiacă congestivă) și la 4 pacienți din brațul AC (1 prin șoc septic și 3 prin insuficiență cardiacă congestivă). În ambele brațe de tratament, calitatea vieții, măsurată prin chestionarul EORTC, a fost comparabilă și stabilă în timpul tratamentului și ulterior.

Docetaxel în asociere cu trastuzumab

Docetaxel în asociere cu trastuzumab a fost studiat pentru tratamentul pacienților cu neoplasm mamar metastazat ale căror tumori exprimă în exces HER2 și care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică. Un număr de 186 de pacienți a fost randomizat pentru a se administra docetaxel (100 mg/m²), ca monoterapie sau în asociere cu trastuzumab, dintre care la 60% dintre pacienți s-a administrat anterior chimioterapie adjuvantă pe bază de antracicline. Docetaxel în asociere cu trastuzumab a fost eficace la pacienți indiferent dacă li s-a administrat sau nu terapie adjuvantă cu antracicline. În acest studiu pivot, principala metodă de testare utilizată pentru a determina prezența HER2 a fost imunohistochimia (IHC). O mică parte dintre pacienți au fost testați utilizând hibridizarea *in situ* cu fluorescență (HISF). În cadrul acestui studiu clinic, 87% dintre pacienți au avut boală IHC 3+ și 95% dintre pacienții incluși au avut boală IHC 3+ și/sau pozitivă la testul HISF. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

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

Supraviețuirea mediană (luni) (ÎI 95%)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)
--	------------------------------------	--------------------------------------

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

¹ Set complet de analiză (în intenția de tratament)

² Supraviețuirea mediană estimată

Docetaxel în asociere cu capecitabină

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

Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici

Pacienți tratați anterior cu chimioterapie, cu sau fără radioterapie

În cadrul unui studiu clinic de fază III, care a inclus 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 un an a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă în brațul de tratament cu docetaxel (40%) față de CBTS (16%). La pacienții tratați cu docetaxel 75 mg/m² a scăzut necesarul de analgezice opioide ($p < 0,01$), analgezice non-opioide ($p < 0,01$), alte medicamente administrate în cadrul afecțiunii ($p = 0,06$) și de radioterapie ($p < 0,01$) comparativ cu CBTS.

Rata de răspuns global a fost de 6,8% la pacienții care au putut fi evaluați, iar durata mediană a răspunsului a fost de 26,1 săptămâni.

Docetaxel în asociere cu compuși pe bază de platină la pacienții care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie

În cadrul unui studiu clinic de fază III, 1218 pacienți cu NPADCM nerezecabil, stadiul IIIB sau IV, cu SPK de 70% sau peste și care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie pentru această afecțiune, au fost randomizați să li se administreze docetaxel (T) 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, urmat imediat de cisplatină (Cis) 75 mg/m² timp de 30-60 minute, o dată la 3 săptămâni (TCis), docetaxel 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră în asociere cu carboplatină (ASC 6 mg/ml minut) timp de 30-60 de 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 privind supraviețuirea, timpul median până la progresie și ratele de răspuns pentru două dintre brațele de tratament ale studiului sunt prezentate în tabelul următor:

	TCis	VCis	Analiză statistică
--	------	------	--------------------

	n = 408	n = 404	
Supraviețuirea generală (Criteriul final principal de evaluare): 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	23	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 afecțiunii și organul afectat), pe baza populației de pacienți evaluabili.

Criteriile finale secundare de evaluare au inclus modificarea durerii, evaluarea generală a calității vieții prin EuroQoL-5D, Scala Simptomelor Cancerului Pulmonar și modificările indicelui de performanță Karnofsky. Rezultatele pentru aceste criterii finale de evaluare au susținut rezultatele pentru criteriile finale principale de evaluare.

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

Neoplasm de prostată

Cancer de prostată metastazat, rezistent la castrare

Siguranța și eficacitatea docetaxel în asociere cu prednison sau prednisolon la pacienții cu neoplasm de prostată metastazat rezistent la castrare, au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic de fază III, multicentric, randomizat (TAX 327). Un total de 1006 pacienți cu SPK ≥ 60 a fost randomizat în următoarele grupuri:

- Docetaxel 75 mg/m², o dată la 3 săptămâni, 10 cicluri de tratament.
- 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.

La pacienții la care s-a administrat docetaxel o dată la 3 săptămâni s-a demonstrat o supraviețuire generală semnificativ mai mare comparativ cu cei tratați cu mitoxantronă. Prolungirea supraviețuirii observată în grupul de tratament cu docetaxel administrat săptămânal, nu a fost semnificativă statistic comparativ cu grupul martor la care s-a administrat mitoxantronă. Criteriile finale de eficacitate pentru brațul de tratament cu docetaxel față de brațul martor, sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Criteriu final de eficacitate	Docetaxel administrat o dată la 3 săptămâni	Docetaxel administrat în fiecare săptămână	Mitoxantronă administrată 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** (%) Î 95% valoare p *	45,4 (39,5-51,3) 0,0005	47,9 (41,9-53,9) <0,0001	31,7 (26,4-37,3) --
Număr de pacienți Rata de răspuns a durerii (%) Î 95% valoare p*	153 34,6 (27,1-42,7) 0,0107	154 31,2 (24,0-39,1) 0,0798	157 21,7 (15,5-28,9) --
Număr de pacienți Rata de răspuns a tumorii (%) Î 95% valoare p*	141 12,1 (7,2-18,6) 0,1112	134 8,2 (4,2-14,2) 0,5853	137 6,6 (3,0-12,1) --

† 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 semnificative statistic între grupurile de tratament în ceea ce privește Calitatea Generală a Vieții.

Cancerul de prostată metastazat, hormono-sensibil

Studiul STAMPEDE

Siguranța și eficacitatea docetaxelului administrat concomitent cu standardul de tratament (TDA) la pacienții cu cancer de prostată metastazat, hormono-sensibil, sau răspândit local, cu risc crescut, au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, multicentric, cu multiple stadii și brațe de tratament (multi-arm multi-stage MAMS), cu un design adaptat combinat de fază II/III (STAMPEDE - MRC PR08). Un total de 1776 pacienți de sex masculin au fost repartizați în brațele de tratament de interes:

- Standard de tratament + docetaxel 75 mg/m², administrat la interval de 3 săptămâni, timp de 6 cicluri

- Numai standardul de tratament

Schema de tratament cu docetaxel a fost administrată în asociere cu prednison sau prednisolon în doză de 5 mg, administrată de două ori pe zi, continuu.

Dintre cei 1776 pacienți randomizați, 1086 (61%) au avut boală metastatică, 362 au fost randomizați pentru administrarea de docetaxel în asociere cu standardul de tratament, 724 pentru administrarea numai a standardului de tratament.

La acești pacienți cu cancer de prostată metastazat, valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu docetaxel, decât în grupul în care s-a administrat numai standardul de tratament, cu o valoare mediană a supraviețuirii globale cu 19 luni mai mare în cazul adăugării docetaxelului la standardul de tratament (RR = 0,76, Î 95% = 0,62-0,92, p=0,005).

Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu cancer de prostată metastazat pentru brațul cu docetaxel, față de brațul de control, sunt prezentate pe scurt în următorul tabel:

Eficacitatea docetaxelului în asociere cu prednison sau prednisolon și standardul de tratament în terapia pacienților cu cancer de prostate metastazat, hormono-sensibil (STAMPEDE).

Criteriul final de eficacitate	Docetaxel + standardul de tratament	Numai standardul de tratament
Număr de pacienți cu cancer de prostată metastazat	362	724
	62	43

Valoarea mediană a supraviețuirii globale (luni)	51-73	40-48
ÎÎ 95%		
Risc relativ ajustat		
ÎÎ 95%		
valoarea p ^a	0,76 (0,62-0,92) 0,005	
Supraviețuire fără eșecul tratamentului ^b		
Mediană (luni)	20,4	12
ÎÎ 95%	16,8-25,2	9,6-12
Risc relativ ajustat		
ÎÎ 95%		
Valoarea p ^a	0,66 (0,57-0,76) < 0,001	

^a valoarea p calculată prin testul raportului de probabilitate și ajustată pentru toți factorii de stratificare (cu excepția terapiei hormonale centrate și planificate) și stratificată în funcție de perioada din studiu

^b Supraviețuire fără eșec al tratamentului: perioada de timp de la randomizare până la prima dovadă a cel puțin uneia dintre: eșec din punct de vedere biochimic (definit ca o creștere a valorii PSA cu 50% mai mult decât valoarea minimă (nadir) din săptămâna 24 și peste 4 ng/ml și confirmată prin retestare sau tratament); progresie fie locală, în ganglionii limfatici, sau prin metastaze la distanță; eveniment la nivel scheletic; sau deces din cauza cancerului de prostată.

Studiul CHAARTED

Siguranța și eficacitatea administrării docetaxelului la începutul terapiei de deprivare androgenică (TDA) la pacienții cu cancer de prostată metastazat, hormono-sensibil, au fost evaluate într-un studiu randomizat, multicentric, de fază III (CHAARTED). Un total de 790 pacienți de sex masculin au fost repartizați în cele 2 grupuri de tratament.

- TDA + docetaxel 75 mg/m² cu administrare la începutul TDA, la interval de 3 săptămâni, timp de 6 cicluri
- TDA singur

Supraviețuirea globală mediană a fost semnificativ mai lungă în grupul de tratament cu docetaxel, decât în grupul cu numai cu TDA, cu o valoare mediană a supraviețuirii globale cu 13,6 luni mai mare în cazul adăugării docetaxelului la TDA (risc relativ (RR) = 0,61, interval de încredere (ÎÎ) 95% = 0,47-0,80, p=0,0003).

Rezultatele privind eficacitatea pentru brațul cu docetaxel față de brațul de control sunt prezentate pe scurt în următorul tabel:

Eficacitatea docetaxelului și TDA în tratamentul pacienților cu cancer de prostată metastazat, hormono-sensibil (CHAARTED)

Criteriu final de eficacitate	Docetaxel +ADT	ADT alone
Număr de pacienți	397	393
Supraviețuirea globală mediană (luni)		
Toți pacienții	57,6	44,0
ÎÎ 95%	49,1-72,8	34,4-49,1
Risc relativ ajustat	0,61	-
ÎÎ 95%	(0,47-0,80)	-
Valoarea p ^a	0,0003	-
Supraviețuire fără progresia bolii		

Mediană (luni)	19,8	11,6
Î 95%	16,7-22,8	10,8-14,3
Risc relativ ajustat	0,60	--
Î 95%	0,51-0,72	--
Valoarea p*	P<0,0001	-
Răspunsul privind valoarea PSA** la 6 luni – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
Valoarea p ^{a*}	<0,0001	-
Răspunsul privind valoarea PSA** la 12 luni – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
Valoarea p ^{a*}	<0,0001	--
Perioada de timp până la instalarea cancerului de prostată rezistent la castrare ^b		
Mediană (luni)	20,2	11,7
Î 95%	(17,2- 23,6)	(10,8-14,7)
Risc relativ ajustat	0,61	--
Î 95%	(0,51- 0,72)	--
Valoarea p ^{a*}	<0,0001	--
Perioada de timp până la progresia din punct de vedere clinic ^c		
Mediană (luni)	33,0	19,8
Î 95%	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Risc relativ ajustat	0,61	-
Î 95%	(0,50-0,75)	-
Valoarea p ^{a*}	<0,0001	-

^a Variabile timp până la eveniment: test log-rank stratificat.

Variabile privind rata de răspuns: testul exact Fisher

* valoarea p pentru scop descriptiv.

** răspunsul privind PSA: răspunsul privind Prostate-Specific Antigen: valoarea PSA <0,2 ng/ml determinată prin două analize consecutive, la cel puțin 4 săptămâni distanță.

^b Perioada de timp până la instalarea cancerului de prostată rezistent la castrare = perioada de timp de la randomizare până la progresia PSA sau progresia clinică (adică creșterea metastazelor osoase simptomatice, progresie conform criteriilor Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), sau deteriorarea stării clinice din cauza cancerului conform opiniei investigatorului), oricare se instalează mai întâi.

^c Perioada de timp până la progresia din punct de vedere clinic = perioada de timp de la randomizare până la progresia clinică (adică creșterea simptomelor metastazelor osoase; progresie conform criteriilor RECIST; sau deteriorarea stării clinice din cauza cancerului conform opiniei investigatorului).

Adenocarcinom gastric

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

Eficacitatea docetaxelului în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric

Criteriul final de eficacitate	TCF n = 221	CF n = 224
TPP median (luni) (Î 95%) Risc relativ 1,473 (Î 95%) *valoare p	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Supraviețuire mediană (luni) (Î 95%) Estimat la 2 ani (%) Risc relativ (Î 95%) *valoare p	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Rata de răspuns generală (RC+RP) (%) valoare p	36,7	25,4
	0,0106	
Boală progresivă ca cel mai bun răspuns general (%)	16,7	25,9

* Test log rank nestratificat

Analiza subgrupelor în funcție de vârstă, sex și rasă au favorizat sistematic brațul TCF comparativ cu brațul CF.

O analiză actualizată a supraviețuirii efectuată pe o durată mediană de urmărire de 41,6 luni, nu a mai arătat o diferență semnificativă statistic, deși a fost în favoarea regimului TCF din toate punctele de vedere și a demonstrat că beneficiul TCF față de CF este prezent cu siguranță între 18 și 30 de luni de urmărire.

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

Cancer al capului și gâtului

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)
Siguranța și eficacitatea docetaxelului pentru tratamentul de inducție la pacienți cu carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului (CCSCG) au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic de fază III, randomizat, deschis, multicentric (TAX 323). În cadrul acestui studiu, 358 de pacienți cu CCSCG local avansat, inoperabil cu indice de performanță OMS 0 sau 1, au fost randomizați într-unul dintre cele două brațe de tratament.
Pacienții din brațul de tratament cu docetaxel au fost tratați cu doze de 75 mg/m² docetaxel (T) urmat de cisplatină 75 mg/m² urmată de 5-fluorouracil 750 mg/m² pe zi în perfuzie intravenoasă continuă timp de 5 zile. Această schemă de tratament a fost administrată la fiecare trei săptămâni timp de 4 cicluri de tratament în cazul în care cel puțin un răspuns secundar ($\geq 25\%$ reducere în dimensiuni a tumorii măsurată bidimensional) a fost observat după 2 cicluri de tratament. La sfârșitul chimioterapiei, după un interval minim de 4 săptămâni și un interval maxim de 7 săptămâni, la pacienții a căror afecțiune nu a progresat, s-a administrat radioterapie (RT) conform ghidurilor în

vigoare timp de 7 săptămâni (TPF/RT). Pacienții din brațul martor au fost tratați cu doze de 100 mg/m² cisplatină (P) urmată de 5-fluorouracil 1000 mg/m² pe zi timp de 5 zile. Această schemă de tratament a fost administrată la fiecare trei săptămâni timp de 4 cicluri de tratament în cazul în care cel puțin un răspuns secundar ($\geq 25\%$ reducere în dimensiuni a tumorii măsurată bidimensional) a fost observat după 2 cicluri de tratament. La sfârșitul chimioterapiei, după un interval minim de 4 săptămâni și un interval maxim de 7 săptămâni, la pacienții a căror afecțiune nu a progresat s-a administrat radioterapie (RT) conform ghidurilor în vigoare timp de 7 săptămâni (TPF/RT). Radioterapia locoregională s-a efectuat în regim convențional (1,8 Gy - 2,0 Gy o dată pe zi, timp de 5 zile pe săptămână, cu o doză totală de 66 până la 70 Gy) sau în regim accelerat/hiperfracționat (de două ori pe zi, cu un interval liber de minim 6 ore între ședințe, timp de 5 zile pe săptămână). În cazul regimului accelerat de radioterapie au fost recomandate doze totale de 70 Gy iar pentru regimul hiperfracționat de radioterapie, 74 Gy. Rezecția chirurgicală a fost permisă după chimioterapie, înainte sau după radioterapie. La pacienții incluși în brațul de tratament TPF s-a administrat profilactic tratament antibiotic cu ciprofloxacină 500 mg de două ori pe zi, pe cale orală, timp de 10 zile începând din a 5-a zi a fiecărui ciclu de tratament sau un echivalent. Criteriul final principal de evaluare al acestui studiu clinic, supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP), a fost semnificativ mai mare în brațul de tratament cu TPF comparativ cu PF, $p = 0,0042$ (valoarea mediană a SFP: 11,4 luni față de 8,3 luni) cu un timp de supraveghere median general de 33,7 luni. De asemenea, supraviețuirea mediană globală a fost semnificativ mai mare în favoarea brațului TPF comparativ cu PF (valoarea mediană a SG: 18,6 luni față de 14,5 luni) cu o scădere a mortalității de 28%, $p = 0,0128$. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos:

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

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

Riscul relativ mai mic de 1 favorizează docetaxel + cisplatină + 5-FU

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

** Test log rank

*** Test chi-pătrat

Parametrii calității vieții

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

Parametrii de beneficiu clinic

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

Valoarea mediană a timpului până la prima deteriorare a stării fizice conform scalei OMS a fost semnificativ mai mare în brațul de tratament cu TPF comparativ cu brațul de tratament cu PF. Scorul de intensitate a durerii s-a îmbunătățit în timpul tratamentului în ambele grupuri de tratament indicând o abordare terapeutică adecvată a durerii.

• Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)

Siguranța și eficacitatea docetaxelului în tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase, local avansat, al capului și gâtului (CCSCG) au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic de fază III, randomizat, multicentric, deschis (TAX 324). În acest studiu, 501 pacienți cu CCSCG local avansat și cu status de performanță OMS 0 sau 1, au fost randomizați într-unul din cele două brațe de tratament. Populația studiului a inclus pacienți cu tumoră tehnic nerezecabilă, pacienți cu probabilitate mică de tratament chirurgical și pacienți la care se urmărește păstrarea organului. Evaluarea eficacității și siguranței s-a făcut numai pe baza criteriilor finale de supraviețuire, iar succesul păstrării organului nu a fost luat în considerare în mod oficial. La pacienții din brațul de tratament cu docetaxel s-au administrat doze de 75 mg/m^2 docetaxel (T) în perfuzie intravenoasă din ziua 1, urmat de cisplatină (P) 100 mg/m^2 administrată în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 și zi, în perfuzie intravenoasă continuă din ziua 1 până în ziua 4. Ciclurile de tratament s-au repetat la fiecare 3 săptămâni, de câte 3 ori. La toți pacienții care nu au avut boală progresivă s-a administrat chimioradioterapie (CRT) conform protocolului (TPF/CRT). La pacienții din brațul martor s-a administrat cisplatină (P) 100 mg/m^2 în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute până la trei ore în ziua 1, urmată de perfuzie intravenoasă continuă de 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 și zi din ziua 1 până în ziua 5. Ciclurile de tratament s-au repetat la fiecare 3 săptămâni de câte 3 ori. La toți pacienții care nu au avut boală progresivă s-a administrat CRT conform protocolului (PF/CRT).

Pacienții din ambele brațe de tratament au fost tratați cu CRT timp de 7 săptămâni după chimioterapia de inducție, la cel puțin 3 săptămâni după și nu mai târziu de 8 săptămâni după începerea ultimului ciclu de tratament (ziua 22 până la ziua 56 ale ultimului ciclu). În timpul radioterapiei, s-a administrat carboplatină (ASC 1,5) în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, maxim 7 doze. Radioterapia a fost efectuată cu echipament de megavoltaj sub forma unor ședințe zilnice (2 Gy pe zi, 5 zile pe săptămână timp de 7 săptămâni, în doză totală de 70-72 Gy). Tratamentul chirurgical al tumorii primare și/sau la nivelul gâtului a putut fi luată în considerare la orice moment după încheierea CRT. La toți pacienții din brațul de tratament cu docetaxel s-a administrat tratament profilactic cu antibiotic. Criteriul principal de evaluare a eficacității în cadrul acestui studiu, supraviețuirea generală (SG) a fost semnificativ mai mare (test log rank, $p = 0,0058$) în cazul schemei de tratament cu docetaxel, comparativ cu PF (valoarea mediană a SG 70,6 față de 30,1 luni), cu reducerea riscului de mortalitate cu 30% față de PF (risc relativ (RR) = 0,70, interval de încredere (ÎI) 95% = 0,54-0,90), cu timp median de urmărire de 41,9 luni. Criteriul secundar de evaluare a eficacității, SFP (35,5 luni pentru TPF și 13,1 pentru PF). De asemenea, aceasta a fost semnificativă statistic pentru RR de 0,71 ÎI 95% 0,56 - 0,90; test log rank $p = 0,004$. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos:

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

Criteriu final de eficacitate	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 242
Supraviețuire globală mediană (luni) (Î 95%)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Risc relativ: (Î 95%) *valoarea p	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
FPS mediană (luni) (Î 95%)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Risc relativ: (Î 95%) *valoarea p	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Cel mai bun răspuns global la tratamentul din studiu [chimioterapie +/- radioterapie] (%)	71,8	64,2
(Î 95%)	(65,8-77,2)	(57,9-70,2)
*** valoarea p	0,070	
Durata mediană de răspuns la chimioterapie ± radioterapie (luni)	76,5	71,5
(Î 95%)	(70,8-81,5)	(65,5-77,1)
*** valoarea p	0,209	

Un risc relativ mai mic de 1 favorizează docetaxel + cisplatină + fluorouracil

* test log-rank neajustat

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

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

NA-nu este aplicabil

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu docetaxel la toate subgrupele de copii și adolescenți cu cancer mamar, cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, cancer de prostată, carcinom gastric și cancer al capului și gâtului, neincluzând carcinomul nazo-faringian slab diferențiat tip II și III (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Farmacocinetica docetaxelului a fost evaluată la pacienți cu neoplasm după administrarea a 20-115 mg/m² în cadrul studiilor clinice 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 (terminale) de 4 minute, 36 de minute, și între 11,1 ore respectiv 17,5 ore, atunci când se recoltează până la 24 de ore. Un studiu suplimentar de evaluare a farmacocineticii docetaxelului în doze similare (75 – 100 mg/m²) la pacienți, dar pe un interval de timp mai lung (peste 22 de zile) a descoperit un timp de înjumătățire prin eliminare mediu terminal mai lung între 91 și 120 de 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 valoare 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

A fost efectuat un studiu clinic cu docetaxel marcat cu ¹⁴C la trei pacienți cu neoplasm. Docetaxelul s-a eliminat în urină și materiile fecale, după o metabolizare oxidativă mediată de citocromul P450 la grupul esteric terțbutil, timp de 7 zile, excreția în urină și materiile fecale a reprezentat aproximativ 6%, respectiv 75% din doza administrată marcată radioactiv. Aproximativ 80% din radioactivitatea regăsită în materiile fecale se excretă în primele 48 de ore după perfuzia intravenoasă, sub forma unui metabolit principal inactiv, 3 metaboliți secundari inactivi și foarte mici cantități de medicament nemetabolizat.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă și sex

O analiză farmacocinetică populațională a fost efectuată cu docetaxel la 577 de pacienți. Parametrii farmacocinetici estimați prin model au avut valori apropiate celor estimate în studiile de fază I. Farmacocinetica docetaxelului nu a fost influențată de vârsta sau sexul pacientului.

Insuficiență hepatică

La un număr mic de pacienți (n = 23) cu rezultate ale analizelor de laborator sugestive pentru insuficiență hepatică ușoară până la moderată (AST și ALT ≥ 1,5 ori față de limita superioară a valorilor normale, asociat cu fosfataza alcalină ≥ 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 sunt disponibile date la pacienții cu retenție lichidiană severă.

Politerapie

Doxorubicină

În cazul administrării în asociere cu doxorubicină, docetaxelul 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 clinic de fază I care a evaluat efectul capecitabinei asupra farmacocineticii docetaxelului și invers nu a evidențiat niciun efect al capecitabinei asupra farmacocineticii docetaxelului (C_{max} și ASC) și niciun efect al docetaxelului asupra farmacocineticii metabolitului relevant al capecitabinei, 5'-DFUR.

Cisplatină

Clearance-ul docetaxelului în terapie asociată cu cisplatină a fost similar cu cel observat în cazul administrării 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 influențat profilul farmacocinetic al niciunui medicament.

Prednison și dexametazonă

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

Prednison

Nu s-au observat efecte ale prednisonului asupra farmacocineticii docetaxelului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Potențialul carcinogen al docetaxelului nu a fost studiat.

S-a demonstrat că docetaxelul este genotoxic printr-un mecanism aneugen în studiile *in vitro* în cadrul testelor micronucleilor și testul aberațiilor cromozomiale efectuat pe celulele CHO-K1, precum și *in vivo* în testul micronucleilor la șoarece. Cu toate acestea, nu s-a demonstrat potențialul 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 cadrul studiilor de toxicitate efectuate la rozătoare, sugerează faptul că docetaxelul poate afecta fertilitatea la masculi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Flacon cu concentrat:

Acid citric
Alcool etilic absolut
Polisorbat 80

Flacon cu solvent:

Alcool etilic absolut
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

Flacoanele de Docetaxel Teva în ambalajul original: 24 de luni dacă sunt păstrate la temperaturi sub 25°C.

- Soluția reconstituită conține docetaxel 10 mg/ml și trebuie utilizată imediat după preparare. Cu toate acestea, stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite 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). Soluția reconstituită este destinată pentru o singură utilizare.
- Soluția perfuzabilă: stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 4 ore, la temperatura de aproximativ 25°C în condiții obișnuite de luminozitate și pentru 4 ore la temperaturi de 5°C ± 3°C, protejată de lumină. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada de timp și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 de ore la 2°C – 8°C, cu excepția cazurilor în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

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

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare cutie de Docetaxel Teva include un blister din polistiren termoformat pentru 2 flacoane care conțin:

- un flacon unidoză Docetaxel Teva cu concentrat
- un flacon unidoză Docetaxel Teva cu solvent pentru concentrat

Docetaxel Teva 20 mg/0,5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon de tip I din sticlă borosilică în coloră, cu capacitate nominală de 8 ml, prevăzut cu dop din cauciuc bromobutlic și sertizat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă.

Acest flacon conține 0,5 ml soluție de docetaxel 40 mg/ml în acid citric, polisorbitat 80 și alcool etilic absolut (volum de umplere: 25,2 mg/0,63 ml).

Flaconul cu solvent: flacon de tip I din sticlă borosilică în coloră, cu capacitatea nominală de 8 ml, prevăzut cu dop de cauciuc bromobutlic sertizat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă.

Flaconul cu solvent conține 1,5 ml soluție de alcool etilic absolut 9,53% m/m în apă pentru preparate injectabile (volum de umplere: 2 ml). Prin adăugarea întregului conținut al flaconului cu solvent la conținutul flaconului de Docetaxel Teva 20 mg/0,5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă se obține o concentrație a soluției reconstituite de docetaxel de 10 mg/ml.

Flacon de Docetaxel Teva 80 mg/2 ml, concentrat pentru soluție perfuzabilă:

Flacon de tip I din sticlă borosilică în coloră, cu capacitate nominală de 15 ml, prevăzut cu dop din cauciuc bromobutlic sertizat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă.

Acest flacon conține 2 ml soluție de docetaxel 40 mg/ml în acid citric, polisorbitat 80 și alcool etilic absolut (volum de umplere: 92,0 mg/2,3 ml).

Flaconul cu solvent: flacon de tip I din sticlă borosilică în coloră, cu capacitatea nominală de 15 ml, prevăzut cu dop din cauciuc bromobutlic sertizat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă.

Flaconul cu solvent conține 6 ml soluție de alcool etilic absolut 9,53% m/m în apă pentru preparate injectabile (volum de umplere: 7,04 ml). Prin adăugarea întregului conținut al flaconului cu solvent la conținutul flaconului de Docetaxel Teva 80 mg/2 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă se obține o concentrație a soluției reconstituite de docetaxel de 10 mg/ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Docetaxel Teva este un medicament antineoplazic și, similar altor medicamente cu potențial toxic, manipularea și prepararea soluției Docetaxel Teva trebuie să se efectueze cu precauție. Se recomandă utilizarea mănușilor. În cazul în care Docetaxel Teva concentrat, soluție reconstituită sau soluție perfuzabilă, ajung în contact cu tegumentele, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun din abundență. În cazul în care Docetaxel Teva concentrat, soluție reconstituită sau soluție perfuzabilă, ajung în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu apă din abundență.

Volum de umplere

Docetaxel Teva 20 mg/0,5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă în flacon

Volumul de umplere de 25, 2 mg/0,63 ml a fost stabilit în timpul dezvoltării Docetaxel Teva pentru a compensa pierderea de lichid în timpul preparării soluției reconstituite ca urmare a formării spumei, aderării de pereții flaconului și „volumului mort”. Această supraumplere asigură, după diluarea cu

întregul conținut al flaconului cu solvent care însoțește flaconul de Docetaxel Teva, existența unui volum minim de 2 ml soluție reconstituită care poate fi extras, conținând docetaxel 10 mg/ml, care corespunde cantității de 20 mg/0,5 ml per flacon, înscrisă pe etichetă.

Docetaxel Teva 80 mg/2 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă în flacon

Volumul de umplere de 92,0 mg/2,3 ml a fost stabilit în timpul dezvoltării Docetaxel Teva pentru a compensa pierderea de lichid în timpul preparării soluției reconstituite ca urmare a formării spumei, aderării de pereții flaconului și „volumului mort”. Această supraumplere asigură, după diluarea cu întregul conținut al flaconului cu solvent care însoțește flaconul de Docetaxel Teva, existența unui volum minim de 8 ml soluție reconstituită care poate fi extras, conținând docetaxel 10 mg/ml, care corespunde cantității de 80 mg/2 ml per flacon, înscrisă pe etichetă.

Prepararea pentru administrare intravenoasă

a) Reconstituirea soluției de Docetaxel Teva (10 mg docetaxel/ml)

Dacă flacoanele sunt păstrate la frigider, se scoate din frigider doar numărul de cutii de Docetaxel Teva necesar pentru utilizare și se păstrează la temperatura camerei timp de 5 minute.

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

Se injectează întregul conținut al seringii în flaconul corespunzător de Docetaxel Teva.

Se scot seringă și acul și se omogenizează manual amestecul prin mișcări repetate de răsturnare timp de minim 120 de secunde. Nu se agită.

Se lasă flaconul cu soluție reconstituită în repaus timp de 3 minute la temperatura camerei și apoi se verifică dacă soluția este omogenă și limpede (prezența spumei este normală chiar și după 3 minute, datorită prezenței în compoziție a polisorbatului 80).

Soluția reconstituită conține docetaxel 10 mg/ml și trebuie utilizată imediat după preparare.

Cu toate acestea, stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite a fost demonstrată timp de 8 ore dacă se păstrează la temperaturi cuprinse între 2° și 8°C sau la temperatura camerei (sub 25°C).

b) Prepararea soluției perfuzabile

Pentru obținerea dozei necesare pentru un pacient, poate fi necesar mai mult decât un flacon cu soluție reconstituită. În funcție de doza necesară pacientului, exprimată în mg, se extrage printr-o tehnică aseptică volumul de soluție reconstituită conținând docetaxel 10 mg/ml, cu ajutorul unei seringi gradate prevăzută cu ac, din numărul corespunzător de flacoane cu soluție reconstituită. De exemplu, o doză de 140 mg docetaxel necesită 14 ml soluție reconstituită.

Se injectează volumul necesar de soluție reconstituită într-o pungă sau un flacon de perfuzie de 250 ml, conținând fie soluție perfuzabilă de glucoză 5%, fie soluție salină izotonă perfuzabilă (clorură de sodiu 0,9%).

Dacă este necesară o doză de docetaxel mai mare de 200 mg, se utilizează un volum mai mare de soluție perfuzabilă de glucoză sau soluție salină izotonă, astfel încât să nu se depășească concentrația de docetaxel de 0,74 mg/ml.

Se agită manual punga sau flaconul de perfuzie, prin mișcări de rotație. Soluția perfuzabilă de Docetaxel Teva 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.

Similar tuturor medicamentelor pentru administrare parenterală, soluția reconstituită și soluția perfuzabilă de Docetaxel Teva trebuie inspectate 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 B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Olanda

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10766/2018/01

10767/2018/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoire autorizație mai 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2023