

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare ml de concentrat conține docetaxel anhidru 20 mg.

Un flacon a 1 ml concentrat conține docetaxel 20 mg.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon cu concentrat conține etanol anhidru 0,5 ml (395 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Concentratul este o soluție limpede, incoloră până la galben-pal.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

#### **Neoplasm mamar**

DOCETAXEL KABI este indicat, în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă, pentru tratamentul adjuvant al pacientelor cu:

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

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

DOCETAXEL KABI este indicat, în asociere cu doxorubicină, pentru tratamentul pacientelor cu neoplasm mamar avansat local sau metastazat, care nu au primit anterior tratament citotoxic pentru această afecțiune.

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

DOCETAXEL KABI este indicat, în asociere cu trastuzumab, pentru tratamentul pacientelor cu neoplasm mamar metastazat ale căror tumori exprimă în exces HER2 și care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

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

### Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

DOCETAXEL KABI este indicat pentru tratamentul pacienților cu neoplasm bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat local sau metastazat, după eșecul chimioterapiei anterioare.

DOCETAXEL KABI este indicat, în asociere cu cisplatină, pentru tratamentul pacienților cu neoplasm bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezecabil, avansat local sau metastazat, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune.

### Neoplasm de prostată

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

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

### **Neoplasm al capului și gâtului**

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

## **4.2 Doze și mod de administrare**

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

### Doze

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

Pentru neoplasmul de prostată metastazat, rezistent la castrare, datorită utilizării concomitente de prednison sau prednisolon, regimul de premedicație recomandat este cu dexametazonă pe cale orală, 8 mg, cu 12 ore, 3 ore și 1 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 reducerea riscului de hemotoxicitate.

Docetaxelul se administrează în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, o dată la 3 săptămâni.

### Neoplasm mamar

Pentru tratamentul adjuvant al neoplasmului mamar operabil, cu și fără interesare ganglionară, doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup>, administrată la o oră după administrarea de doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup> și ciclofosamidă 500 mg/m<sup>2</sup>, o dată la 3 săptămâni, timp de 6 cicluri (schema de tratament TAC) (Vezi, de asemenea, "Ajustarea dozelor în timpul tratamentului"). Pentru tratamentul

pacientelor cu neoplasm mamar avansat local sau metastazat, doza recomandată de docetaxel în monoterapie este de 100 mg/m<sup>2</sup>. Pentru tratamentul de primă linie, docetaxelul în doză de 75 mg/m<sup>2</sup> se asociază cu doxorubicină (50 mg/m<sup>2</sup>).

Doza de docetaxel recomandată în asociere cu trastuzumab este de 100 mg/m<sup>2</sup>, o dată la trei săptămâni, cu trastuzumab administrat săptămânal. În studiul pivot, perfuzia intravenoasă inițială cu docetaxel a început în ziua imediat următoare primei doze de trastuzumab. Dozele următoare de docetaxel au fost administrate imediat după terminarea perfuziei intravenoase cu trastuzumab, dacă doza precedentă de trastuzumab a fost bine tolerată. Pentru informații privind doza și modul de administrare ale trastuzumabului, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab.

În asociere cu capecitabină, doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup>, o dată la trei săptămâni și capecitabină în doză de 1250 mg/m<sup>2</sup>, de două ori pe zi (în interval de 30 minute după masă), timp de 2 săptămâni, urmate de 1 săptămână pauză. Pentru calculul dozei de capecitabină în funcție de suprafața corporală, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.

#### Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

La pacienții cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, netratați anterior cu chimioterapice, regimul de doze recomandat este docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, urmat imediat de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup>, timp de 30-60 minute. Pentru tratamentul după eșec al chimioterapiei anterioare cu compuși pe bază de platină, doza recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie.

#### Neoplasm de prostată

##### *Cancer de prostată metastazat, rezistent la castrare*

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup>. Se administrează continuu prednison sau prednisolon 5 mg de două ori pe zi, pe cale orală (vezi pct. 5.1).

##### *Cancer de prostată metastazat, hormono-sensibil*

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 până la 3 ore (ambele numai în prima zi), urmate de 5-fluorouracil 750 mg/m<sup>2</sup> pe zi, administrat în perfuzie intravenoasă continuă cu durată de 24 ore, timp de 5 zile, începând de la sfârșitul perfuziei intravenoase cu cisplatină. Tratamentul se repetă o dată la trei săptămâni. Pacienții trebuie să primească premedicație cu antiemetice și hidratare adecvată pentru administrarea cisplatinei. Trebuie să se utilizeze profilactic G-CSF pentru reducerea riscului de hemotoxicitate (vezi, de asemenea, "Ajustarea dozelor în timpul tratamentului").

#### Neoplasm al capului și gâtului

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

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)  
Pentru tratamentul de inducție al carcinomului cu celule scuamoase, avansat local, inoperabil, al capului și gâtului (CCSCG), doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> timp de 1 oră, în prima zi, urmate de 5-fluorouracil în perfuzie intravenoasă continuă cu 750 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de cinci zile. Acest regim terapeutic se administrează la fiecare 3 săptămâni, timp de 4 cicluri. După chimioterapie, pacienții trebuie să urmeze radioterapie.
- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)  
Pentru tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase, avansat local (tehnic nerezecabil, tratament chirurgical puțin probabil și ținând păstrarea organului), al

capului și gâtului (CCSCG), doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră în ziua 1, urmată de cisplatină 100 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup> 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 neutrofilelor este  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>.

La pacienții care în timpul tratamentului cu docetaxel au avut neutropenie febrilă, număr de neutrofile  $< 500$  celule/mm<sup>3</sup> timp de mai mult de o săptămână, reacții cutanate severe sau cumulative sau neuropatie periferică severă, doza de docetaxel trebuie redusă de la 100 mg/m<sup>2</sup> la 75 mg/m<sup>2</sup> și/sau de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacții la doza de 60 mg/m<sup>2</sup>, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

#### Tratament adjuvant pentru neoplasmul mamar

Trebuie luată în considerare profilaxia primară cu G-CSF la pacienții la care se administrează tratament adjuvant cu docetaxel, doxorubicină și ciclofosfamidă (TAC) pentru neoplasm mamar. La pacienții care prezintă neutropenie febrilă și/sau infecție neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă la 60 mg/m<sup>2</sup> în toate ciclurile următoare (vezi pct. 4.4 și 4.8). La pacienții care au stomatită de gradul 3 sau 4, trebuie redusă doza de docetaxel la 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### În asociere cu cisplatină

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

#### În asociere cu capecitabină

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

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

#### În asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

Dacă în pofida utilizării de G-CSF survine un episod de neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Dacă survin episoade ulterioare de neutropenie complicată, doza de docetaxel trebuie redusă de la 60 la 45 mg/m<sup>2</sup>. În caz de trombocitopenie de grad 4, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacienții nu trebuie rețrați cu cicluri ulterioare de docetaxel până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare  $> 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele la o valoare  $> 100000$  celule/mm<sup>3</sup>. Dacă aceste fenomene toxice persistă, tratamentul se întrerupe definitiv (vezi pct. 4.4).

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

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

Pentru ajustarea dozelor de cisplatină și 5-FU, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

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

#### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți cu insuficiență hepatică

Pe baza datelor de farmacocinetică obținute după administrarea de docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienții cu bilirubinemie > LSVN și/sau ALT și AST > 3,5 ori LSVN, asociată cu valori ale fosfatazei alcaline > 6 ori LSVN, nu se pot face recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul se va administra numai dacă este strict indicat.

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

##### Copii și adolescenți

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

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

##### Vârstnici

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, nu există instrucțiuni speciale privind administrarea la vârstnici. În cazul asocierii cu capecitabină, la pacienții cu vârsta de 60 ani și peste, se recomandă o reducere a 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.

Pacienți care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile  $< 1500$  celule/mm<sup>3</sup>.

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

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

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul neoplasmului mamar și al neoplasmului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, o premedicație cu un glucocorticoid pe cale orală, cum este dexametazonă 16 mg pe zi (de exemplu 8 mg de 2 ori pe zi) timp de 3 zile, începând cu o zi înainte de administrarea docetaxelului, în absența contraindicațiilor corticoterapiei, poate reduce incidența și severitatea retenției de lichide, precum și severitatea reacțiilor de hipersensibilitate. În cazul neoplasmului de prostată, premedicația constă în administrarea de dexametazonă 8 mg, oral, cu 12 ore, 3 ore și 1 oră înainte de administrarea perfuziei intravenoase cu docetaxel (vezi pct. 4.2).

#### Hematologie

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

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

La pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (TCF), la cei care au primit G-CSF profilactic, neutropenia febrilă și infecția neutropenică au apărut cu frecvență mai mică. Pacienților tratați cu TCF trebuie să li se administreze profilactic G-CSF pentru reducerea riscului de neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică). Pacienții cărora li se administrează 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 de sân pentru a reduce riscul de neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică). Pacienții la care se administrează TAC trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.2 și 4.8).

#### Reacții gastro-intestinale

Se recomandă prudență în cazul pacienților cu neutropenie, mai ales la cei la care există risc de apariție a complicațiilor gastro-intestinale. 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 gastro-intestinală (vezi pct. 4.2, 4.4 Hematologie și 4.8).

#### Reacții de hipersensibilitate

Pacienții trebuie supravegheați cu atenție pentru apariția reacțiilor de hipersensibilitate, îndeosebi în timpul primei și celei de-a doua perfuzii intravenoase. Reacțiile de hipersensibilitate pot să apară în decurs de câteva minute după începerea perfuziei intravenoase cu docetaxel, de aceea trebuie să fie disponibile mijloace de tratament al hipotensiunii arteriale și bronhospasmului. În cazul în care apar reacții de hipersensibilitate, simptomele minore, cum sunt hiperemia facială tranzitorie sau reacțiile cutanate localizate, nu necesită întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, reacțiile severe, cum sunt hipotensiunea arterială severă, bronhospasmul sau erupțiile cutanate tranzitorii/eritemul generalizat, necesită întreruperea imediată și definitivă a docetaxelului și instituirea tratamentului adecvat. Pacienții care au avut reacții severe de hipersensibilitate nu mai trebuie tratați cu docetaxel. Pacienții care au prezentat anterior o reacție de hipersensibilitate la paclitaxel pot prezenta riscul de a dezvolta o reacție de hipersensibilitate la docetaxel, inclusiv o reacție de hipersensibilitate mai severă. 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 tălpilor) cu edem, urmat de descumare. S-au raportat simptome severe cum sunt erupții cutanate urmate de descumare, care au dus la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu docetaxel (vezi pct. 4.2).

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 trebuie 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 supravegheați cu atenție.

### Tulburări respiratorii

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

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

### Pacienți cu insuficiență hepatică

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

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

În studiul clinic pivot, în care s-a asociat cisplatină și 5-fluorouracil pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric, au fost excluși pacienții cu ALT și/sau AST > 1,5 × LSVN, asociat cu fosfatază alcalină > 2,5 × LSVN și bilirubină > 1 × LSVN; pentru acești pacienți, nu se pot face



recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul se va administra numai dacă este strict indicat. Nu sunt disponibile date cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică tratați pentru alte indicații cu docetaxel în asociere.

#### Pacienți cu insuficiență renală

Nu există date disponibile cu privire la pacienții cu funcție renală sever afectată, tratați cu docetaxel.

#### Sistem nervos

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

#### Toxicitate cardiacă

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

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

Aritmia ventriculară, inclusiv tahicardia ventriculară (uneori letală), a fost raportată la pacienți care au fost tratați cu docetaxel în scheme de tratament ce includeau doxorubicină, 5-fluorouracil și/sau ciclofosfamidă (vezi pct. 4.8).

Se recomandă evaluarea 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, sunt recomandate 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 4 luni după încetarea tratamentului cu docetaxel (vezi pct. 4.6).

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

#### Precauții suplimentare pentru utilizare în tratamentul adjuvant al cancerului de sân

##### Neutropenia complicată

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

##### Reacții gastro-intestinale

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

##### Insuficiența cardiacă congestivă (ICC)

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

##### Pacienți cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi

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

##### Vârstnici

##### Precauții de utilizare în tratamentul adjuvant al cancerului mamar

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

##### Precauții de utilizare în cancerul de prostată rezistent la castrare

Într-un studiu privind cancerul de prostată (TAX 327), din 333 pacienți tratați cu docetaxel, o dată la treisăptămâni, 209 pacienți aveau 65 ani sau peste și 68 pacienți aveau peste 75 ani. La pacienții tratați cu docetaxel o dată la trei săptămâni, incidența modificărilor unghiale atribuite tratamentului a fost cu  $\geq 10\%$  mai mare la pacienții în vârstă de 65 ani sau peste, comparativ cu pacienții mai tineri. Incidența febrei, diareei, anorexiei și edemului periferic atribuite tratamentului a fost cu  $\geq 10\%$  mai mare la pacienții în vârstă de 75 ani sau peste, față de cei sub 65 ani.

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

Incidența evenimentelor adverse grave a fost mai mare la persoanele vârstnice, comparativ cu pacienții mai tineri. Incidența următoarelor evenimente adverse (de toate gradele): letargie, stomatită, infecție neutropenică, a fost cu  $\geq 10\%$  mai mare la pacienții cu vârstă de 65 ani sau peste comparativ cu pacienții mai tineri.

Persoanele vârstnice tratate cu TCF trebuie supravegheate cu atenție.

## Excipienți

Acest medicament conține 395 mg de alcool (etanol) per fiecare 1 ml, echivalent cu 39,5% m/v. Cantitatea dintr-o doză de 9 ml este echivalentă cu 88,9 ml bere sau 35,6 ml vin.

Are efecte nocive asupra persoanelor care suferă de alcoolism.

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

Deoarece acest medicament este administrat de regulă lent, într-o perioadă de o oră, efectele determinate de alcool pot fi mai scăzute.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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.

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

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

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

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

Farmacocinetica docetaxelului, doxorubicinei și ciclofosfamidei nu a fost influențată de administrarea concomitentă a acestora. Date limitate, dintr-un studiu fără grup de control, au fost sugestive pentru o

interacțiune între docetaxel și carboplatină. Când s-a asociat cu docetaxel, clearance-ul carboplatinei a fost cu 50% mai mare decât valorile înregistrate anterior pentru carboplatină în monoterapie.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### 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 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 docetaxelului la femeile gravide. Docetaxelul s-a dovedit atât embriotoxic, cât și fetotoxic la iepure și șobolan. Asemenea altor medicamente citotoxice, docetaxelul poate determina efecte nocive asupra fătului, dacă este administrat femeilor gravide. De aceea, docetaxelul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care prezintă indicație fermă.

##### Alăptarea

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

##### Fertilitatea

Studiile la animale au arătat că docetaxelul poate afecta fertilitatea la bărbați (vezi pct. 5.3). Prin urmare, bărbații tratați cu docetaxel trebuie să ceară sfatul privind oportunitatea conservării spermei înainte de tratament.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cantitatea de alcool din acest medicament și reacțiile adverse ale medicamentului pot afecta negativ capacitatea de a conduce vehicule sau 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

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

- 1312 și 121 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în monoterapie 100 mg/m<sup>2</sup>, respectiv 75 mg/m<sup>2</sup>.
- 258 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu doxorubicină.
- 406 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu cisplatină.
- 92 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu trastuzumab.
- 255 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu capecitabină.

- 332 pacienți (TAX327) cărora li 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) cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă (sunt prezentate evenimentele adverse semnificative clinic, atribuite tratamentului).
- 300 pacienți cu adenocarcinom gastric (221 pacienți în partea de fază III a studiului și 79 pacienți în partea de fază II) cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (sunt prezentate evenimentele adverse semnificative clinic, atribuite tratamentului).
- 174 și 251 pacienți cu neoplasm al capului și gâtului cărora li 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 au fost descrise utilizând criteriile uzuale de toxicitate ale NCI (gradul 3 = G3; gradul 3-4 = G3/4; gradul 4 = G4), termenii COSTART și MedDRA. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Cele mai frecvent raportate reacții adverse ale docetaxel în monoterapie sunt: neutropenie (care a fost reversibilă și nu a fost cumulativă; durata mediană de atingere a valorii minime a fost de 7 zile, iar durata mediană a neutropeniei severe ( $< 500$  celule/mm<sup>3</sup>) 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 (de orice grad) raportate cu o proporție  $\geq 10\%$ . Față de docetaxel în monoterapie, în brațul cu trastuzumab în asociere s-a observat o creștere a incidenței EAG (40% față de 31%) și a EA de grad 4 (34% față de 23%).

Pentru asocierea cu capecitabină sunt prezentate cele mai frecvente reacții adverse atribuite tratamentului ( $\geq 5\%$ ) raportate într-un studiu de fază III la pacienți cu neoplasm mamar cu eșec la tratamentul cu antraciclină (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 de criterii comune privind terminologia evenimentelor adverse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events 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 începerea perfuziei intravenoase cu docetaxel și au fost, de obicei, ușoare până la moderate. Cele mai frecvent raportate simptome au fost eritem facial tranzitoriu, erupții cutanate cu sau fără prurit, senzație de constricție toracică, durere lombară, dispnee și febră sau frisoane. Reacțiile severe au fost caracterizate prin hipotensiune arterială și/sau bronhospasm sau erupții cutanate tranzitorii/eritem generalizate (vezi pct. 4.4).

#### Tulburări ale sistemului nervos

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

#### Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

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

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Reacțiile la nivelul locului de perfuzie au fost în general ușoare și au constat în hiperpigmentare, inflamație, eritem sau uscăciune a pielii, flebită sau extravazare și ectazie venoasă. Retenția de lichide include evenimente ca edem periferic și, mai puțin frecvent, efuziune pleurală, efuziune pericardică, ascită și creștere în greutate. Edemul periferic debutează de obicei la extremitățile declive și poate deveni generalizat, cu o creștere în greutate de 3 kg sau peste. Retenția de lichide este cumulativă ca incidență și severitate (vezi pct. 4.4).

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie

<b>Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse foarte frecvente</b>	<b>Reacții adverse frecvente</b>	<b>Reacții adverse mai puțin frecvente</b>
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 5,7%; incluzând sepsis și pneumonie, letale în 1,7%)	Infecții asociate cu neutropenie G4 (G3/4: 4,6%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 76,4%); Anemie (G3/4: 8,9%); Neutropenie febrilă	Trombocitopenie (G4: 0,2%)	
Tulburări ale sistemului imunitar	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		Aritmie (G3/4: 0,7%)	Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială; Hipertensiune arterială; Hemoragii	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee (severă: 2,7%)		

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie

*Tulburări hematologice și limfatice*

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

*Tulburări ale sistemului nervos*

Sunt disponibile date privind reversibilitatea la 35,3% din pacienți la care a apărut neurotoxicitate după tratamentul cu docetaxel administrat în doză de 100 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie. Aceste evenimente au fost reversibile spontan în decurs de 3 luni.

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

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

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Doza mediană cumulativă la întreruperea definitivă a tratamentului a fost peste 1000 mg/m<sup>2</sup>, iar perioada mediană de reversibilitate a retenției de lichide a fost de 16,4 săptămâni (interval de 0 până la 42 săptămâni). Debutul retenției moderate și severe este întârziat (doza mediană cumulativă: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) la pacienții cu premedicație comparativ cu pacienții fără premedicație (doza mediană cumulativă: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); cu toate acestea, a fost raportată la câțiva pacienți în timpul primelor cicluri de tratament.

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 5%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 54,2%); Anemie (G3/4: 10,8%); Trombocitopenie (G4: 1,7%)	Neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar		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		Aritmie (fără a fi severă)
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 3,3%); Stomatită (G3/4: 1,7%); Vărsături (G3/4: 0,8%); Diaree (G3/4: 1,7%)	Constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Reacție cutanată (G3/4: 0,8%)	Afecțiuni unghiale (severe: 0,8%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (severă: 12,4%); Retenție de lichide (severă: 0,8%); Durere	
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (<2%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu doxorubicină

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 7,8%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 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 (G3/4: 0,4%)	
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă; Aritmie (fără a fi severă)	



Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 5%); Stomatită (G3/4: 7,8%); Diaree (G3/4: 6,2%); Vărsături (G3/4: 5%); Constipație		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Afectări unghiale (severe: 0,4%); Reacție cutanată (fără a fi severă)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (severă: 8,1%); Retenție de lichide (severă: 1,2%); Durere	Reacție la locul perfuziei intravenoase	
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (< 2,5 %); Creșterea fosfatazei alcaline serice G3/4 (< 2,5 %)	Creșterea AST de G3/4 (1 %); Creșterea ALT de G3/4 (< 1 %)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 5,7%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 51,5%); Anemie (G3/4: 6,9%); Trombocitopenie (G4: 0,5%)	Neutropenie febrilă	
Tulburări ale sistemului imunitar	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	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
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 ALT de G3/4 (1,3%)	Creșterea AST de G3/4 (0,5%); Creșterea fosfatazei alcaline serice de G3/4 (0,3%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu trastuzumab

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 32%); Neutropenie febrilă (include neutropenia asociată cu febră și utilizare de antibiotice) sau sepsis neutropenic	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	
Tulburări psihice	Insomnie	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Parestezie; Cefalee; Disgeuzie; Hipoestezie	
Tulburări oculare	Hipersecreție lacrimală; Conjunctivită	
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Limfedem	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis; Durere faringolaringiană; Nazofaringită; Dispnee; Tuse; Rinoree	
Tulburări gastro-intestinale	Greață; Diaree; Vărsături; Constipație; Stomatită; Dispepsie; Durere abdominală	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Eritem; Erupții cutanate tranzitorii; Afectări unghiale	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie; Artralgie; Durere la nivelul extremităților; Durere osoasă; Durere lombară	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie; Edem periferic; Febră; Fatigabilitate; Inflamație a mucoaselor; Durere; Manifestări asemănătoare gripei; Durere toracică; Frisoane	Letargie
Investigații diagnostice	Creștere în greutate	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu trastuzumab

*Tulburări cardiace*

Insuficiența cardiacă simptomatică a fost raportată la 2,2% dintre pacienții tratați cu docetaxel plus trastuzumab comparativ cu 0% pacienți la care s-a administrat docetaxel în monoterapie. În brațul de tratament cu docetaxel plus trastuzumab, la 64% dintre pacienți se administrase anterior o antraciclină 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 cărora li 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/m<sup>2</sup> este cunoscut că determină neutropenie la 97% dintre pacienți, dintre care, 76% de grad 4, pe baza valorilor minime ale numărului de celule. Incidența neutropeniei febrile/sepsisului neutropenic a fost, de asemenea, crescută la pacienții tratați cu Herceptin plus docetaxel (23% față de 17% la pacienții tratați cu docetaxel în monoterapie).

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu capecitabină

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări		Candidoză orală (G3/4: <1%)
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 63%); Anemie (G3/4: 10%)	Trombocitopenie (G3/4: 3%)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 1%); Scăderea apetitului alimentar	Deshidratare (G3/4: 2%)
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie (G3/4: <1%); Parestezie (G3/4: <1%)	Amețeli; Cefalee (G3/4: <1%); Neuropatie periferică
Tulburări oculare	Hipersecreție lacrimală	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere faringolaringiană (G3/4: 2%)	Dispnee (G3/4: 1%); Tuse (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4: <1%)
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită (G3/4: 18%); Diaree (G3/4: 14%); Greață (G3/4: 6%); Vărsături (G3/4: 4%); Constipație (G3/4: 1%); Durere abdominală (G3/4: 2%); Dispepsie	Durere în abdomenul superior; Xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Sindrom mână/picior (G3/4: 24%); Alopecie (G3/4: 6%); Afectări unghiale (G3/4: 2%)	Dermatită; Erupții cutanate eritematoase (G3/4: <1%); Decolorare unghială; Oniciliză (G3/4: 1%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 2%); Artralgie (G3/4: 1%)	Durere la nivelul extremităților (G3/4: <1%); Durere lombară (G3/4: 1%);
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (G3/4: 3%); Febră (G3/4: 1%); Fatigabilitate/slăbiciune (G3/4: 5%); Edem periferic (G3/4: 1%);	Letargie; Durere
Investigații diagnostice		Scădere în greutate; Creșterea bilirubinemiei G3/4 (9%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul de prostată metastazat, rezistent la castrare, la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu prednison sau prednisolon

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 3,3%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 32%); Anemie (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenie (G3/4: 0,6%); Neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (G3/4: 0,6%)
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 0,6%)	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă periferică (G3/4: 1,2%); Disgeuzie (G3/4: 0%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 0%)
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală (G3/4: 0,6%)
Tulburări cardiace		Disfuncție ventriculară stângă (G3/4: 0,3%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Epistaxis (G3/4: 0%); Dispnee (G3/4: 0,6%); Tuse (G3/4: 0%)
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 2,4%); Diaree (G3/4: 1,2%); Stomatită/Faringită (G3/4: 0,9%); Vărsături (G3/4: 1,2%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Afectări unghiale (fără a fi severe)	Erupții cutanate exfoliative (G3/4: 0,3%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie (G3/4: 0,3%); Mialgie (G3/4: 0,3%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	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, la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu prednison sau prednisolon și TDA (studiul STAMPEDE)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	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 senzorială periferică (≥G3: 2%) <sup>a</sup> Cefalee	Amețeli
Tulburări oculare		Vedere încețoșată

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
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%) <sup>a</sup> 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%)

<sup>a</sup> Provenite din studiul GETUG AFU15

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute la administrarea tratamentului adjuvant cu DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă la pacienți cu neoplasm mamar cu ganglioni limfatici pozitivi (TAX 316) și ganglioni limfatici negativi (GEICAM 9805) - date cumulate

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 2,4 %); Infecție neutropenică (G3/4: 2,6%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie (G3/4: 3 %); Neutropenie (G3/4: 59,2%); Trombocitopenie (G3/4: 1,6%); Neutropenie febrilă (G3/4: NA)		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (G3/4: 0,6%)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 1,5%)		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
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%)	Hipersecreție lacrimală (G3/4: < 0,1%)	
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 0,2%)	
Tulburări vasculare	Bufeuri (G3/4: 0,5%)	Hipotensiune arterială (G3/4: 0%); Flebită (G3/4: 0%)	Limfedem (G3/4: 0%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse (G3/4: 0%)	
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 5,0%); Stomatită (G3/4: 6,0%); Vărsături (G3/4: 4,2%); Diaree (G3/4: 3,4%); Constipație (G3/4: 0,5%)	Durere abdominală (G3/4: 0,4%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (persistentă: < 3%); Afecțiuni cutanate (G3/4: 0,6%); Afectări unghiale (G3/4: 0,4%)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 0,7%); Artralgie (G3/4: 0,2%)		
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Amenoree (G3/4: NA)		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (G3/4: 10,0%); Febră (G3/4: NA); Edem periferic (G3/4: 0,2%)		
Investigații diagnostice		Creștere în greutate (G3/4: 0%); Scădere în greutate (G3/4: 0,2%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute la administrarea tratamentului adjuvant cu DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă la pacienți cu neoplasm mamar cu ganglioni limfatici pozitivi (TAX 316) și ganglioni limfatici negativi (GEICAM 9805)

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

În studiul TAX316, neuropatia senzitivă periferică a debutat în timpul perioadei de tratament 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 finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 8 ani), neuropatia senzorială periferică a fost observată ca fiind 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 ce a debutat în timpul perioadei de tratament, a persistat în timpul perioadei de urmărire la 10 pacienți (1,9%) din brațul TAC și la 4 pacienți (0,8%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 10 ani și

5 luni), neuropatia senzorială periferică 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 cardiace*

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

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 finalul perioadei de urmărire (valoare mediană efectivă a timpului de urmărire de 10 ani și 5 luni), în brațul TAC niciun pacient nu a prezentat ICC și 1 pacient a decedat din cauza cardiomiopatiei dilatative, iar în brațul FAC, ICC a fost observată în evoluție la 1 pacient (0,2%).

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

În studiul TAX 316, persistența alopeciei pe parcursul perioadei de urmărire, după sfârșitul chimioterapiei, a fost raportată la 687 din 744 de pacienți (92,3%) tratați cu TAC și la 645 din 736 de pacienți (87,6%) tratați cu FAC.

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

În studiul TAX316, amenoreea care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul perioadei de urmărire, după încheierea chimioterapiei, a fost raportată la 202 din 744 de paciente (27,2%) din brațul TAC și la 125 din 736 de paciente (17,0%) din brațul FAC. Amenoreea a fost observată ca fiind în evoluție la finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 8 ani) la 121 din 744 de paciente (16,3%) din brațul TAC și la 86 de paciente (11,7%) din brațul FAC.

În studiul GEICAM 9805, amenoreea care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul 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 finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 10 ani și 5 luni), amenoreea a fost observată ca fiind în evoluție 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 perioadei de tratament și a persistat în timpul perioadei de urmărire, după încheierea chimioterapiei, a fost observat la 119 din 744 de pacienți (16,0%) din brațul TAC și la 23 din 736 de pacienți (3,1%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană efectivă a timpului de urmărire de 8 ani), edemul periferic a fost în evoluție la 19 pacienți (2,6%) din brațul TAC și la 4 pacienți (0,5%) din brațul FAC.

În studiul TAX316, limfedemul care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul perioadei de urmărire, după încheierea chimioterapiei, a fost raportat la 11 din 744 de pacienți (1,5%) din brațul TAC și la 1 din 736 de pacienți (0,1%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană efectivă a timpului de urmărire de 8 ani), limfedemul a fost observat ca fiind în evoluție la 6 pacienți (0,8%) din brațul TAC și la 1 pacient (0,1%) din brațul FAC.

În studiul TAX316, astenia care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul perioadei de urmărire, după încheierea chimioterapiei, a fost raportată la 236 din 744 de pacienți (31,7%) din brațul TAC și la 180 din 736 de pacienți (24,5%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană efectivă a timpului de urmărire de 8 ani), astenia a fost observată ca fiind în evoluție la 29 de pacienți (3,9%) din brațul TAC și la 16 pacienți (2,2%) din brațul FAC.



În studiul GEICAM 9805, edemul periferic care a debutat în timpul perioadei de tratament, a persistat în timpul perioadei de urmărire la 4 pacienți (0,8%) din brațul TAC și la 2 pacienți (0,4%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 10 ani și 5 luni), niciun pacient (0%) din brațul TAC nu a prezentat edem periferic și s-a observat că 1 pacient (0,2%) din brațul FAC prezenta edem periferic în evoluție.

Limfedemul care a debutat în timpul perioadei de tratament, a persistat în timpul perioadei de urmărire la 5 pacienți (0,9%) din brațul TAC și la 2 pacienți (0,4%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire, limfedemul a fost observat ca fiind în evoluție la 4 pacienți (0,8%) din brațul TAC și la 1 pacient (0,2%) din brațul FAC.

Astenia care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul 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 finalul perioadei de urmărire, astenia a fost observată ca fiind în evoluție 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 studiul TAX 316, leucemia acută a fost raportată la 3 din 744 de pacienți (0,4%) tratați cu TAC și la 1 din 736 de pacienți (0,1%) tratați cu FAC. Un pacient (0,1%) din brațul TAC și 1 pacient (0,1%) din brațul FAC au decedat din cauza leucemiei mieloide acute în timpul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 8 ani). Sindromul mielodisplazic a fost raportat la 2 din 744 de pacienți (0,3%) tratați cu TAC și la 1 din 736 de pacienți (0,1%) tratați cu FAC.

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

#### *Complicații neutropenice*

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

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

	<b>Fără profilaxie primară cu G-CSF (n=111) n (%)</b>	<b>Cu profilaxie primară cu G-CSF (n=421) n (%)</b>
Neutropenie (grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropenie febrilă	28 (25,2)	23 (5,5)
Infecție neutropenică	14 (12,6)	21 (5,0)
Infecție neutropenică (grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în carcinomul gastric de tip adenocarcinom la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecție neutropenică; Infecție (G3/4: 11,7%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie (G3/4: 20,9%); Neutropenie (G3/4: 83,2%); Trombocitopenie (G3/4: 8,8%); Neutropenie febrilă	
Tulburări ale sistemului imunitar	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%)	Amețeală (G3/4: 2,3%); Neuropatie motorie periferică (G3/4: 1,3%)
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală (G3/4: 0%)
Tulburări acustice și vestibulare		Tulburări ale auzului (G3/4: 0%)
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 1,0%)
Tulburări gastro-intestinale	Diaree (G3/4: 19,7%); Greață (G3/4: 16%); Stomatită (G3/4: 23,7%); Vărsături (G3/4: 14,3%)	Constipație (G3/4: 1,0%); Durere gastro-intestinală (G3/4: 1,0%); Esofagită/disfagie/odinofagie (G3/4: 0,7%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (G3/4: 4,0%)	Erupții cutanate pruriginoase (G3/4: 0,7%); Afectări unghiale (G3/4: 0,7%); Exfoliere cutanată (G3/4: 0%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 19,0%); Febră (G3/4: 2,3%); Retenție de lichide (severă/care amenință viața: 1%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în carcinomul gastric de tip adenocarcinom la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

#### *Tulburări hematologice și limfatice*

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

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul capului și gâtului la administrarea  
DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 6,3%); Infecție neutropenică		
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusive chisturi și polipi)		Durere 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 senzitivă (G3/4: 0,6%)	Amețea	
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; Xerodermie; Exfoliere cutanată (G3/4: 0,6%)	
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie (G3/4: 0,6%)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 3,4%); Pirexie (G3/4: 0,6%); Retenție de lichide; Edeme		
Investigații diagnostice		Creștere în greutate	

- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)

Baza de date MEdDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 3,6%)	Infecție neutropenică	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)		Durere de tip neoplazic (G3/4: 1,2%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 83,5%); Anaemie (G3/4: 12,4%); Trombocitopenie (G3/4: 4,0%); Neutropenie febrilă		
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 12,0%)		
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie/Parosmie (G3/4: 0,4%); Neuropatie periferică senzitivă (G3/4: 1,2%)	Amețelă (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 (G3/4: 12,0%); Constipație (G3/4: 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	Xerodermie; Exfoliere cutanată	
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie (G3/4: 0,4%)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 4,0%); Pirexie (G3/4: 3,6%); Retenție de lichide (G3/4: 1,2%); Edeme (G3/4: 1,2%)		
Investigații diagnostice	Scădere în greutate		Creștere în greutate

## Experiența după punerea pe piață

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

Au fost raportate (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*

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

### *Tulburări ale sistemului imunitar*

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

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate (frecvență necunoscută) în cazul utilizării de docetaxel, la pacienți care au prezentat anterior reacții de hipersensibilitate la utilizarea de paclitaxel.

### *Tulburări ale sistemului nervos*

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

### *Tulburări oculare*

Au fost raportate cazuri foarte rare de tulburări de vedere tranzitorii (flash-uri, fosfene, scotoame) care apar tipic în timpul perfuziei intravenoase a medicamentului și în asociere cu reacțiile de hipersensibilitate. Acestea au fost reversibile la întreruperea definitivă a perfuziei intravenoase. Au fost raportate cazuri rare de lăcrimare cu sau fără conjunctivită, în urma obstrucției canalului nazolacrimal, 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 pierderea auzului.

### *Tulburări cardiace*

Au fost raportate cazuri rare de infarct miocardic.

Aritmia ventriculară, inclusiv tahicardia ventriculară (frecvență necunoscută), uneori letală, a fost raportată la pacienți tratați cu docetaxel în scheme de tratament ce includeau doxorubicină, 5-fluorouracil și/sau ciclofosfamidă.

### *Tulburări vasculare*

Rar, au fost raportate evenimente tromboembolice venoase.

### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

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

### *Tulburări gastro-intestinale*

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

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

Au fost raportate cazuri rare de ileus și obstrucție intestinală.

### *Tulburări hepatobiliare*

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

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

La 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). La docetaxel au fost raportate modificări asemănătoare sclerodermiei, precedate, de obicei, de limfedem periferic. Au fost raportate cazuri de alopecie permanentă (frecvență necunoscută).

#### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

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

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Rar a fost raportată reactivarea fenomenelor post-iradiere.

Reactivarea reacțiilor de la nivelul locului de injectare (recurența reacțiilor cutanate la nivelul unui loc unde s-a produs anterior o extravazare, după administrarea de docetaxel într-un loc diferit) a fost observată la nivelul locului unde s-a produs anterior o extravazare (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 hipopotasemie, hipomagneziemie și hipocalcemie, acestea fiind de obicei asociate cu tulburări gastrointestinale și, în mod 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 prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

S-au raportat câteva cazuri de supradozaj. Nu se cunoaște antidotul pentru supradozajul cu docetaxel.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie internat într-o unitate specializată, iar funcțiile vitale trebuie monitorizate atent. În caz de supradozaj este de așteptat exacerbarea evenimentelor adverse.

Complicațiile principale posibile ale supradozajului sunt supresia măduvei osoase, neurotoxicitate periferică și mucozită. Pacienții trebuie să primească G-CSF în doze terapeutice cât mai curând posibil după descoperirea supradozajului. În funcție de necesități, se vor institui alte măsuri terapeutice simptomatice adecvate.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, alcaloizi din plante și alte produse naturale, 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 o scădere marcată a tubulinei libere. Legarea docetaxelului de microtubuli nu modifică numărul de protofilamente.

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

## Efecte farmacodinamice

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

## Eficacitate și siguranță clinică

### Neoplasm mamar

*DOCETAXEL KABI în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă: tratament adjuvant*

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

Datele dintr-un studiu clinic multicentric deschis, randomizat, susțin utilizarea docetaxel pentru tratamentul adjuvant al pacientelor cu neoplasm mamar operabil cu ganglioni pozitivi și SPK  $\geq 80\%$ , cu vârste între 18 și 70 ani. După stratificarea în funcție de numărul de ganglioni limfatici pozitivi (1-3, 4+), 1491 paciente au fost distribuite randomizat pentru a li se administra fie docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> la 1 oră după doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup> și ciclofosfamidă 500 mg/m<sup>2</sup> (brațul TAC), fie doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup>, urmată de fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> și ciclofosfamidă 500 mg/m<sup>2</sup> (brațul FAC). Ambele regimuri s-au administrat o dată la 3 săptămâni, 6 cicluri. Docetaxel a fost administrat în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, iar toate celelalte medicamente au fost administrate intravenos *in bolus*, în ziua 1. G-CSF s-a administrat ca profilaxie secundară la pacientele care au avut neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție). Pacientele din brațul TAC au primit profilaxie antibiotică cu ciprofloxacina 500 mg oral, de două ori pe zi, timp de 10 zile, începând cu ziua 5 a fiecărui ciclu sau echivalent. În ambele brațe, după ultimul ciclu de chimioterapie, pacientele cu receptori estrogenici și/sau progesteronici pozitivi au primit tamoxifen 20 mg/zi, timp de până la 5 ani. Radioterapia adjuvantă a fost prescrisă în funcție de ghidurile în vigoare în instituțiile respective, la 69% din pacientele care au primit TAC și la 72% din pacientele care au primit FAC. Au fost realizate două analize interimare și o analiză finală. Prima analiză interimară a fost planificată la 3 ani după data la care s-a realizat jumătate din înrolarea în studiu. A doua analiză interimară a fost făcută după ce au fost înregistrate global 400 de evenimente SFB, ceea ce a condus la o perioadă de urmărire cu mediana de 55 de luni. Analiza finală a fost realizată atunci când toți pacienții au atins vizita din al 10-lea an de urmărire (cu excepția cazului în care au avut un eveniment SFB sau au fost pierduți din urmărire înainte de această vizită). Supraviețuirea fără semne de boală (SFB) a fost obiectivul principal de evaluare a eficacității, iar supraviețuirea globală (SG) a fost obiectivul secundar de evaluare a eficacității.

S-a realizat o analiză finală cu o perioadă de urmărire cu mediana efectivă de 96 luni. S-a demonstrat o supraviețuire fără semne de boală semnificativ mai mare la pacientele care au primit TAC, față de cele care au primit FAC. Incidența recăderilor după 10 ani a fost redusă la pacientele care au primit TAC, față de cele care au primit FAC (39% față de 45%), adică o reducere a riscului absolut cu 6% ( $p = 0,0043$ ). De asemenea, supraviețuirea globală după 10 ani a fost crescută semnificativ în cazul TAC, față de FAC (76% față de 69%), adică o reducere absolută a riscului de deces cu 7% ( $p = 0,002$ ).

Deoarece beneficiul observat la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost semnificativ statistic privind SFB și SG, raportul beneficiu/risc al TAC la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost demonstrat în întregime în cadrul analizei finale.

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

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

Subset de pacienți	Număr de pacienți	Supraviețuire fără semne de boală			Supraviețuire globală		
		Risc relativ*	ÎÎ 95%	p =	Risc relativ*	ÎÎ 95%	p =
<b>Nr. de ganglioni pozitivi</b>							
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 sub 1 indică faptul că TAC se asociază cu o mai mare supraviețuire fără boală și supraviețuire globală comparativ cu FAC.

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

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

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

După perioada de urmărire cu durată mediană de 77 luni, s-a demonstrat supraviețuirea fără boală semnificativ mai lungă pentru brațul TAC, comparativ cu brațul FAC. Pacientele tratate cu TAC au avut o reducere cu 32% a riscului de recidivă comparativ cu cele tratate cu FAC (risc relativ = 0,68,



Î 95% (0,49-0,93),  $p = 0,01$ ). După perioada de urmărire cu durata mediană de 10 ani și 5 luni, pacienții tratați cu TAC au prezentat o reducere cu 16,5% a riscului de recidivă, comparativ cu pacienții tratați cu FAC (risc relativ = 0,84, Î 95% (0,65-1,08),  $p=0,1646$ ). Datele privind SFB nu au fost semnificative statistic, dar s-au asociat totuși cu o tendință pozitivă în favoarea TAC.

După perioada de urmărire cu durata mediană de 77 luni, supraviețuirea globală (SG) a fost mai mare în brațul TAC, pacientele tratate cu TAC având o 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 durata mediană de 10 ani și 5 luni, pacienții tratați cu TAC au prezentat o reducere 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 neoplasm mamar cu ganglioni negativi  
(Analiză în intenție de tratament)

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

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

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

	<b>TAC</b>	<b>FAC</b>	<b>Risc relativ (TAC/FAC)</b>	
<b>Subgrupuri</b>	<b>(n=539)</b>	<b>(n=521)</b>	<b>(ÎI 95%)</b>	<b>Valoare p</b>
Întrunesc indicația relativă pentru chimioterapie <sup>a</sup>				
Nu	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Da	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicină și ciclofosfamidă

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicină și ciclofosfamidă

ÎI = interval de încredere; ER = receptor pentru estrogen

PR = receptor pentru progesteron

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

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

#### *DOCETAXEL KABI în monoterapie*

Două studii randomizate comparative de fază III, efectuate cu docetaxel în doză și regimul recomandat, de 100 mg/m<sup>2</sup> administrate o dată la 3 săptămâni, au inclus un total de 326 pacienți cu neoplasm mamar metastazat cu eșec la terapia cu agenți alchilanți, respectiv 392 pacienți cu neoplasm mamar metastazat cu eșec la terapia cu antraciline.

La pacienții cu eșec la terapia cu agenți alchilanți, docetaxelul (75 mg/m<sup>2</sup> o dată la 3 săptămâni) a fost comparat cu doxorubicina. Docetaxelul a crescut rata de răspuns (52% față de 37%, p = 0,01) și a scăzut timpul de răspuns (12 săptămâni față de 23 săptămâni, p = 0,007), fără a modifica timpul de supraviețuire globală (docetaxel 15 luni față de doxorubicină 14 luni, p = 0,38) sau timpul până la progresie (docetaxel 27 săptămâni față de doxorubicină 23 săptămâni, p = 0,54). Trei dintre pacienții tratați cu docetaxel (2%) au întrerupt definitiv tratamentul datorită retenției de lichide, în timp ce 15 pacienți tratați cu doxorubicină (9%) au întrerupt definitiv tratamentul datorită toxicității cardiace (3 cazuri de insuficiență cardiacă congestivă letală).

La pacienții cu eșec la terapia cu antraciline, docetaxelul a fost comparat cu asocierea mitomicină C și vinblastină (12 mg/m<sup>2</sup> o dată la 6 săptămâni și 6 mg/m<sup>2</sup> 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 globală (11 luni față de 9 luni, p = 0,01).

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

S-a efectuat un studiu 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 ar fi trebuit să includă o antracicină. Un total de 449 pacienți au fost distribuiți randomizat pentru a primi fie docetaxel în monoterapie 100 mg/m<sup>2</sup>, în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, fie paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, în perfuzie intravenoasă cu durată de 3 ore. Ambele regimuri au fost administrate o dată la 3 săptămâni.

Fără a influența obiectivul final principal sau rata de răspuns global (32% față de 25%, p = 0,10), docetaxelul a prelungit timpul median până la progresie (24,6 săptămâni față de 15,6 săptămâni; p < 0,01) și supraviețuirea mediană (15,3 luni față de 12,7 luni; p = 0,03).

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

### *DOCETAXEL KABI în asociere cu doxorubicină*

Un studiu amplu, randomizat, comparativ de fază III, care a cuprins 429 paciente cu neoplasm mamar metastazat netratat anterior, a fost realizat cu doxorubicină (50 mg/m<sup>2</sup>) în asociere cu docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) (brațul AT) comparativ cu doxorubicină (60 mg/m<sup>2</sup>) în asociere cu ciclofosfamidă (600 mg/m<sup>2</sup>) (brațul AC). Ambele regimuri s-au administrat în ziua 1 o dată la 3 săptămâni.

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

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

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

### *DOCETAXEL KABI în asociere cu trastuzumab*

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

Parametru	Docetaxel plus trastuzumab <sup>1</sup> n = 92	Docetaxel <sup>1</sup> n = 94
Rata de răspuns (ÎI 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata mediană a răspunsului (luni) (ÎI 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
TPP median (luni) (ÎI 95%)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Supraviețuirea mediană (luni) (ÎI 95%)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

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

<sup>1</sup> Set complet de analiză (în intenția de tratament)

<sup>2</sup> Supraviețuirea mediană estimată

### *DOCETAXEL KABI în asociere cu capecitabină*

Datele unui studiu controlat de fază III, multicentric, randomizat, susțin utilizarea docetaxel în asociere cu capecitabină în tratamentul pacienților cu neoplasm mamar avansat local sau metastazat, după eșecul terapiei citotoxice care a inclus o antraciclină. În acest studiu, 255 paciente au fost distribuite randomizat pentru tratament cu docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$  în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, la fiecare 3 săptămâni) și capecitabină ( $1250 \text{ mg/m}^2$  de două ori pe zi timp de 2 săptămâni, urmat de 1 săptămână pauză). 256 paciente au fost distribuite randomizat pentru tratament cu docetaxel în monoterapie ( $100 \text{ mg/m}^2$  în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, o dată la 3 săptămâni). Supraviețuirea a fost superioară în brațul docetaxel + capecitabină ( $p = 0,0126$ ). Supraviețuirea mediană a fost de 442 zile (docetaxel + capecitabină) față de 352 zile (docetaxel în monoterapie). Rata globală de răspuns obiectiv în toată populația distribuită randomizat (evaluarea investigatorului) a fost de 41,6% (docetaxel + capecitabină) față de 29,7% (docetaxel în monoterapie);  $p = 0,0058$ . Timpul până la progresia bolii a fost superior în brațul docetaxel + capecitabină ( $p < 0,0001$ ). Timpul median până la progresie a fost de 186 zile (docetaxel + capecitabină) față de 128 zile (docetaxel în monoterapie).

#### Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

##### *Pacienți tratați anterior cu chimioterapice, cu sau fără radioterapie*

Într-un studiu de fază III, care a cuprins pacienți tratați anterior, timpul până la progresia bolii (12,3 săptămâni față de 7 săptămâni) și supraviețuirea globală au fost semnificativ mai mari pentru docetaxel în doză de  $75 \text{ mg/m}^2$  comparativ cu Cea mai Bună Terapie de Susținere. Supraviețuirea la 1 an a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă în brațul cu docetaxel (40%) față de CBTS (16%). La pacienții tratați cu docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  s-a redus necesarul de analgezice opioide ( $p < 0,01$ ), analgezice non-opioide ( $p < 0,01$ ), alte medicamente pentru boală ( $p = 0,06$ ) și de radioterapie ( $p < 0,01$ ) comparativ cu CBTS.

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

##### *DOCETAXEL KABI în asociere cu derivați de platină la pacienții cărora nu li s-a administrat chimioterapie*

Într-un studiu de fază III, 1218 pacienți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici nerezecabil, stadiul IIIB sau IV, cu SPK de 70% sau peste și care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune, au fost distribuiți randomizat pentru docetaxel (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmat imediat de cisplatină (Cis)  $75 \text{ mg/m}^2$  timp de 30-60 minute, o dată la 3 săptămâni (TCis), docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră în asociere cu carboplatină (ASC 6 mg/ml și minut) timp de 30-60 minute o dată la 3 săptămâni, sau vinorelbina (V)  $25 \text{ mg/m}^2$  administrată în 6-10 minute în zilele 1, 8, 15, 22, urmată de cisplatină  $100 \text{ mg/m}^2$  administrată în zilele 1 ale ciclurilor o dată la 4 săptămâni (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analiză statistică
Supraviețuirea globală (Obiectivul final principal)			
Supraviețuirea mediană (luni)	11,3	10,1	Risc relativ: 1,122 [Î 97,2%: 0,937; 1,342]*
Supraviețuirea la 1 an (%)	46	41	Diferență de tratament: 5,4% [Î 95%: -1,1; 12,0]
Supraviețuirea la 2 ani (%)	21	14	Diferență de tratament: 6,2% [Î 95%: 0,2; 12,3]
Timpul median până la progresie (săptămâni):	22,0	23,0	Risc relativ: 1,032 [Î 95%: 0,876; 1,216]
Rata de răspuns global (%):	31,6	24,5	Diferență de tratament: 7,1% [Î 95%: 0,7; 13,5]

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

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

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

#### 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 într-un studiu de fază III, multicentric, randomizat (TAX 327). Un total de 1006 pacienți cu SPK  $\geq$  60 au fost distribuiți randomizat în următoarele grupuri:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, o dată la 3 săptămâni, 10 cicluri.
- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup>, administrat săptămânal în primele 5 săptămâni dintr-un ciclu de 6 săptămâni, 5 cicluri.
- Mitoxantronă 12 mg/m<sup>2</sup>, o dată la 3 săptămâni, 10 cicluri.

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

Pacienții cărora li s-a administrat docetaxel o dată la 3 săptămâni au demonstrat o supraviețuire globală semnificativ mai lungă decât cei tratați cu mitoxantronă. Prelungirea supraviețuirii observată în grupul care a primit docetaxel săptămânal, nu a fost semnificativă statistic față de grupul martor cu mitoxantronă. Obiectivele finale privind eficacitatea pentru brațul cu docetaxel față de brațul martor, sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Obiectiv final	Docetaxel o dată la 3 săptămâni	Docetaxel în fiecare săptămână	Mitoxantronă o dată la 3 săptămâni
Număr de pacienți	335	334	337
Supraviețuire mediană (luni)	18,9	17,4	16,5
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 <sup>†</sup> *	0,0094	0,3624	--

Obiectiv final	Docetaxel o dată la 3 săptămâni	Docetaxel în fiecare săptămână	Mitoxantronă o dată la 3 săptămâni
Număr de pacienți	291	282	300
Rata de răspuns a PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
Î 95%	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
valoare p*	0,0005	<0,0001	--
Număr de pacienți	153	154	157
Rata de răspuns a durerii (%)	34,6	31,2	21,7
Î 95%	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
valoare p*	0,0107	0,0798	--
Număr de pacienți	141	134	137
Rata de răspuns a tumorii (%)	12,1	8,2	6,6
Î 95%	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
valoare p*	0,1112	0,5853	--

† Test log-rank stratificat

\* Minim pentru semnificație statistic = 0,0175

\*\*PSA: Antigen specific prostatic

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

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

#### 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/m<sup>2</sup>, 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, 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 neoplasm 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 neoplasm de prostată metastazat, hormono-sensibil (STAMPEDE)

Criteriu final de evaluare	Docetaxel + standardul de tratament	Numai standardul de tratament
Număr de pacienți cu cancer de prostată metastazat	362	724
Valoarea mediană a supraviețuirii globale (luni) <b>ÎI 95%</b>	62 51-73	43 40-48
Risc relativ ajustat ÎI 95%		0,76 (0,62-0,92)
Valoarea p <sup>a</sup>		0,005
Supraviețuire fără eșecul tratamentului <sup>b</sup> Mediană (luni) ÎI 95%	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Risc relativ ajustat ÎI 95%		0,66 (0,57-0,76)
Valoarea p <sup>a</sup>		< 0,001

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 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 de docetaxel la începutul terapiei de deprivare androgenică (TDA) la pacienții cu neoplasm 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/m<sup>2</sup> 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 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 (ÎI) 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 evaluare	Docetaxel +TDA	Numai TDA
Număr de pacienți	397	393
Supraviețuirea globală mediană (luni)		
Toți pacienții	57,6	44,0
<b>Î 95%</b>	49,1-72,8	34,4-49,1
Risc relativ ajustat	0,61	--
<b>Î 95%</b>	(0,47-0,80)	--
Valoarea p <sup>a</sup>	0,0003	--
Supraviețuire fără progresia bolii		
Mediană (luni)	19,8	11,6
<b>Î 95%</b>	16,7-22,8	10,8-14,3
Risc relativ ajustat	0,60	--
<b>Î 95%</b>	0,51-0,72	--
Valoarea p <sup>*</sup>	P<0,0001	--
Răspunsul privind valoarea PSA** la 6 luni – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
Valoarea p <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Răspunsul privind valoarea PSA** la 12 luni – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
Valoarea p <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Perioada de timp până la instalarea cancerului de prostată rezistent la castrare <sup>b</sup>		
Mediană (luni)	20,2	11,7
<b>Î 95%</b>	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Risc relativ ajustat	0,61	--
<b>Î 95%</b>	(0,51-0,72)	--
Valoarea p <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Perioada de timp până la progresia din punct de vedere clinic <sup>c</sup>		
Mediană (luni)	33,0	19,8
<b>Î 95%</b>	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Risc relativ ajustat	0,61	--
<b>Î 95%</b>	(0,50-0,75)	--
Valoarea p <sup>a*</sup>	<0,0001	--

<sup>a</sup> Variabile timp până la eveniment: test log-rank stratificat.

Variabile privind rata de răspuns: testul exact Fisher

\* valoarea p pentru scop descriptiv.

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

<sup>b</sup> Perioada de timp până la instalarea neoplasmului 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.

<sup>c</sup> 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 multicentric, deschis, randomizat, pentru a se evalua siguranța și eficacitatea docetaxel în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastro-esofagiene, care nu au primit chimioterapie anterioară pentru boala metastatică. Un



total de 445 pacienți cu SPK > 70 au fost tratați fie cu docetaxel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> în ziua 1) în asocieră cu cisplatină (C) (75 mg/m<sup>2</sup> în ziua 1) și 5-fluorouracil (F) (750 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de 5 zile) sau cisplatină (100 mg/m<sup>2</sup> în ziua 1) și 5-fluorouracil (1000 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de 5 zile). Durata unui ciclu de tratament a fost de 3 săptămâni pentru brațul TCF și de 4 săptămâni pentru brațul CF. Numărul median de cicluri administrate unui pacient a fost de 6 (interval de 1-16) pentru brațul TCF, comparativ cu 4 (interval de 1-12) pentru brațul CF. Timpul până la progresie (TPP) a fost obiectivul final principal. Reducerea riscului de progresie a fost de 32,1% și a fost asociat cu un TPP semnificativ mai lung (p = 0,0004) în favoarea brațului TCF. Supraviețuirea globală a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă (p = 0,0201) în favoarea brațului TCF, cu o reducere a riscului de mortalitate de 22,7%. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

#### Eficacitatea docetaxelului în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric

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

\* Test log-rank nestratificat

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

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

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

#### Neoplasm al capului și gâtului

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)  
Siguranța și eficacitatea docetaxelului pentru tratamentul de inducție la pacienți cu carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului (CCSCG) au fost evaluate într-un studiu clinic de fază III, randomizat, deschis, multicentric (TAX 323). În acest studiu, 358 pacienți cu CCSCG avansat local, inoperabil cu status de performanță WHO 0 sau 1, au fost distribuiți randomizat într-unul dintre cele două brațe de tratament. Pacienților din brațul cu docetaxel li s-a administrat docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> urmat de cisplatină (P) 75 mg/m<sup>2</sup> urmată de 5-fluorouracil (F) 750 mg/m<sup>2</sup> pe zi în perfuzie intravenoasă continuă timp de 5 zile. Această schemă de tratament a fost administrată la fiecare trei săptămâni timp de 4 cicluri în cazul în care cel puțin un răspuns minor ( $\geq 25\%$  reducere în dimensiunea tumorii măsurată bidimensional) a fost observat după 2 cicluri. La sfârșitul chimioterapiei, într-un interval minim de 4 săptămâni și într-un interval maxim de 7 săptămâni, pacienții a căror boală nu a progresat

au primit radioterapie (RT) conform ghidurilor în vigoare timp de 7 săptămâni (TPF/RT). Pacienților din brațul de tratament comparativ li s-a administrat cisplatină (P) 100 mg/m<sup>2</sup> urmat de 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de 5 zile. Această schemă de tratament a fost administrată la fiecare trei săptămâni timp de 4 cicluri în cazul în care cel puțin un răspuns minor ( $\geq 25\%$  reducere în dimensiunea tumorii măsurată bidimensional) a fost observat după 2 cicluri. La sfârșitul chimioterapiei, într-un interval minim de 4 săptămâni și într-un interval maxim de 7 săptămâni, pacienții a căror boală nu a progresat au primit radioterapie (RT) conform ghidurilor în vigoare timp de 7 săptămâni (TPF/RT). Radioterapia locoregională s-a efectuat în formă convențională (1,8 Gy - 2,0 Gy o dată pe zi, 5 zile pe săptămână cu o doză totală de 66 până la 70 Gy) sau în regim accelerat/hiperfracționat (de două ori pe zi, cu un interval de minim 6 ore între ședințe, timp de 5 zile pe săptămână). Pentru formele de radioterapie accelerată s-a recomandat o doză totală de 70 Gy, iar pentru formele de radioterapie hiperfracționată, 74 Gy. Rezecția chirurgicală a fost permisă după chimioterapie, înainte și după radioterapie. Pacienții din brațul de tratament TPF au primit profilaxie antibiotică cu ciprofloxacina 500 mg de două ori pe zi, oral, timp de 10 zile începând din a 5-a zi a fiecărui ciclu sau un echivalent. Obiectivul final principal în acest studiu, supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP), a fost semnificativ mai mare în brațul de tratament cu TPF comparativ cu PF,  $p = 0,0042$  (SFP mediană: 11,4 luni față de 8,3 luni) cu un timp de supraveghere median global de 33,7 luni. De asemenea, supraviețuirea mediană globală a fost semnificativ mai mare în favoarea brațului TPF comparativ cu PF (SG mediană: 18,6 luni față de 14,5 luni) cu o scădere a mortalității de 28%,  $p = 0,0128$ . Rezultatele în ceea ce privește eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos:

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

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

Un risc relativ sub 1 favorizează docetaxel + cisplatină + 5-FU

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

\*\* Test log-rank

\*\*\* Test chi-pătrat

*Parametrii calității vieții*

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

#### *Parametrii de beneficiu clinic*

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

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

- **Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)**

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

Pacienții din ambele brațe de tratament au primit CRT timp de 7 săptămâni după chimioterapia de inducție cu un interval minim de 3 săptămâni și nu mai târziu de 8 săptămâni după începerea ultimului ciclu (ziua 22 până la ziua 56 ale ultimului ciclu). În timpul radioterapiei, s-a administrat carboplatină (ASC 1,5) în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, maxim 7 doze. Radioterapia a fost aplicată cu echipament de megavoltaj cu fracționare o dată pe zi (2 Gy pe zi, 5 zile pe săptămână, timp de 7 săptămâni, în doză totală de 70-72 Gy). Tratamentul chirurgical la nivelul localizării principale a bolii și/sau la nivelul gâtului a putut fi luat în considerare la orice moment după încheierea CRT. Toți pacienții din brațul cu docetaxel au primit antibioterapie profilactică. Criteriul final principal de evaluare a eficacității în acest studiu, supraviețuirea globală (SG) a fost semnificativ mai mare (test log-rank,  $p = 0,0058$ ) în cazul schemei de tratament cu docetaxel, comparativ cu PF (SG mediană 70,6 față de 30,1 luni respectiv), cu reducerea riscului de mortalitate cu 30% comparativ cu PF (risc relativ (RR) = 0,70, interval de încredere (ÎI) 95% = 0,54-0,90), cu timp median de urmărire general de 41,9 luni. Criteriul final secundar de evaluare a eficacității, SFP, a demonstrat o reducere a riscului de progresie a bolii sau de deces de 29% și o îmbunătățire a SFP median cu 22 luni (35,5 luni pentru TPF și 13,1 pentru PF). De asemenea, aceasta a fost semnificativă statistic pentru RR de 0,71; ÎI 95% 0,56 - 0,90; test log-rank  $p = 0,004$ . Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos:

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

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

Un risc relativ sub 1 favorizează docetaxel+cisplatină+fluorouracil

\* test log-rank neajustat

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

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

NA-nu se aplică

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Farmacocinetica docetaxelului a fost evaluată la pacienți cu cancer după administrarea a 20-115 mg/m<sup>2</sup> în studiile de fază I. Profilul cinetic al docetaxelului nu depinde de doză și corespunde unui model farmacocinetic tricompartimental, cu timpi de înjumătățire plasmatică pentru fazele  $\alpha$ ,  $\beta$  și  $\gamma$  (terminale) de 4 minute, 36 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/m<sup>2</sup>) la pacienți, dar pe un interval de timp mai lung (peste 22 de zile) a descoperit un timp de înjumătățire 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/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, s-a realizat o medie a concentrației plasmatice maxime de 3,7  $\mu$ g/ml, cu ASC de 4,6 ore• $\mu$ g/ml. Valorile medii ale clearance-ului total și volumului relativ de distribuție la starea de echilibru au fost 21 l/oră și m<sup>2</sup>, respectiv, 113 l. Variațiile interindividuale ale clearance-ului total au fost de aproximativ 50%. Docetaxelul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de peste 95%.

### Eliminare

Un studiu cu docetaxel marcat cu <sup>14</sup>C s-a efectuat la trei pacienți cu cancer. Docetaxelul a fost eliminat prin urină și fecale, după o metabolizare oxidativă mediată de citocromul P-450 la grupul esteric terțbutil, timp de 7 zile, excreția prin urină și fecale reprezentând aproximativ 6%, respectiv 75% din

doza administrată marcată radioactiv. Aproximativ 80% din radioactivitatea regăsită în fecale se excretă în primele 48 ore după perfuzia intravenoasă, sub forma unui metabolit principal inactiv, 3 metaboliți inactivi minori și foarte mici cantități de medicament neschimbat.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstă și sex*

Analiza farmacocinetică populațională s-a efectuat cu docetaxel la 577 pacienți. Parametrii farmacocinetici estimați prin model s-au apropiat de cei estimați în studiile de fază I. Farmacocinetica docetaxelului nu a depins de vârsta sau sexul pacientului.

#### *Insuficiență hepatică*

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

#### *Retenție de lichide*

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

### Tratament asociat

#### *Doxorubicină*

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

#### *Capecitabină*

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

#### *Cisplatină*

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

#### *Cisplatină și 5-fluorouracil*

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

#### *Prednison și dexametazonă*

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

#### *Prednison*

Nu s-a observat un efect al prednisonului asupra farmacocineticii docetaxelului.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Potențialul carcinogen al docetaxelului nu a fost studiat.

Docetaxelul a dovedit potențial genotoxic printr-un mecanism aneugen în studiile *in vitro* pe micronuclei și în testul aberațiilor cromozomiale efectuat pe celulele CHO-K1, precum și *in vivo* în testul micronucleilor la șoarece. Cu toate acestea, nu s-a dovedit mutagen în testul Ames și nici în

analiza de mutație genică CHO/HGPRT. Aceste rezultate sunt în concordanță cu activitatea farmacologică a docetaxelului.

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

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

### **6.2 Incompatibilități**

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

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Flaconul nedeschis

2 ani

#### După deschiderea flaconului

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări și trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

#### După introducerea în punga pentru perfuzie

Din punct de vedere microbiologic, reconstituirea/diluarea trebuie să aibă loc în condiții controlate și aseptice și medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Odată introdusă în punga pentru perfuzie conform recomandărilor, soluția perfuzabilă de docetaxel este stabilă, dacă este păstrată la temperaturi sub 25°C, timp de 6 ore. Aceasta trebuie utilizată în decurs de 6 ore (incluzând timpul alocat administrării perfuziei intravenoase cu durată de o oră).

În plus, stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării soluției perfuzabile, preparată conform recomandărilor, a fost demonstrată pentru păstrarea în pungi care nu conțin PVC, pentru o perioadă de până la 48 de ore, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din sticlă incoloră tip I cu capacitatea de 6 ml, prevăzut cu dop din cauciuc flurotec și o capsă detașabilă din aluminiu, de culoare verde, conținând 1 ml concentrat.

Fiecare cutie conține un flacon.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

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

Dacă DOCETAXEL KABI concentrat sau soluție perfuzabilă, ajunge în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun. Dacă DOCETAXEL KABI concentrat sau soluție perfuzabilă, ajunge în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu multă apă.

#### Prepararea pentru administrare intravenoasă

##### Prepararea soluției perfuzabile

**NU UTILIZAȚI alt medicament care conține docetaxel, constând în 2 flacoane (concentrat și solvent) împreună cu acest medicament (DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, care conține numai 1 flacon).**

**DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă NU necesită diluare prealabilă cu un solvent și este pregătit pentru a fi adăugat în soluția perfuzabilă.**

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări și trebuie utilizat imediat după deschidere.

Dacă flacoanele sunt păstrate la frigider, numărul necesar de cutii de DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie păstrate timp de 5 minute la temperaturi sub 25°C. Poate fi necesar mai mult de un flacon de DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru a obține doza necesară pentru pacient. Extrageți printr-o tehnică aseptică doza necesară de DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă, utilizând o seringă calibrată.

**Concentrația de docetaxel din DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml este de 20 mg/ml.**

Volumul necesar de DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie injectat printr-o singură injecție (o singură perforare) într-o pungă sau într-un flacon pentru perfuzie, fiecare cu capacitatea de 250 ml, care conține fie soluție perfuzabilă de glucoză (5%), fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Dacă este necesară o doză de docetaxel mai mare de 190 mg, se utilizează un volum mai mare de soluție vehicul, astfel încât să nu se depășească concentrația de docetaxel de 0,74 mg/ml soluție perfuzabilă.

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

Soluția din punga pentru perfuzie trebuie utilizată în decurs de 6 ore, la temperaturi sub 25°C, incluzând perfuzia intravenoasă cu durată de o oră administrată pacientului.

Similar tuturor medicamentelor pentru administrare parenterală, soluția perfuzabilă de DOCETAXEL KABI trebuie verificată vizual înainte de utilizare, iar soluțiile care conțin precipitat trebuie aruncate.

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

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,

61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/770/005

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări – 22 mai 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației – 23 februarie 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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



## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare ml de concentrat conține docetaxel anhidru 20 mg.

Un flacon a 4 ml concentrat conține docetaxel 80 mg.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon cu concentrat conține etanol anhidru 2 ml (1,58 g).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Concentratul este o soluție limpede, incoloră până la galben-pal.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

#### **Neoplasm mamar**

DOCETAXEL KABI este indicat, în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă, pentru tratamentul adjuvant al pacientelor cu:

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

Pentru pacientele cu neoplasm mamar operabil, cu ganglioni limfatici negativi, tratamentul adjuvant trebuie limitat la pacientele care pot beneficia de chimioterapie, în conformitate cu criteriile stabilite la nivel internațional pentru tratamentul de primă intenție al cancerului de sân precoce (vezi pct. 5.1). DOCETAXEL KABI este indicat, în asociere cu doxorubicină, pentru tratamentul pacientelor cu neoplasm mamar avansat local sau metastazat, care nu au primit anterior tratament citotoxic pentru această afecțiune.

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

DOCETAXEL KABI este indicat, în asociere cu trastuzumab, pentru tratamentul pacientelor cu neoplasm mamar metastazat ale căror tumori exprimă în exces HER2 și care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

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

### Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

DOCETAXEL KABI este indicat pentru tratamentul pacienților cu neoplasm bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat local sau metastazat, după eșecul chimioterapiei anterioare.

DOCETAXEL KABI este indicat, în asociere cu cisplatină, pentru tratamentul pacienților cu neoplasm bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezecabil, avansat local sau metastazat, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune.

### **Neoplasm de prostată**

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

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

### **Neoplasm al capului și gâtului**

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

## **4.2 Doze și mod de administrare**

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

### Doze

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

Pentru neoplasmul de prostată metastazat, rezistent la castrare, datorită utilizării concomitente de prednison sau prednisolon, regimul de premedicație recomandat este cu dexametazonă pe cale orală, 8 mg, cu 12 ore, 3 ore și 1 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 reducerea riscului de hemotoxicitate.

Docetaxelul se administrează în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, o dată la 3 săptămâni.

### Neoplasm mamar

Pentru tratamentul adjuvant al neoplasmului mamar operabil, cu și fără interesare ganglionară, doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup>, administrată la o oră după administrarea de doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup> și ciclofosamidă 500 mg/m<sup>2</sup>, 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 avansat local sau metastazat, doza recomandată de docetaxel în monoterapie este de 100 mg/m<sup>2</sup>. Pentru tratamentul de primă linie, docetaxelul în doză de 75 mg/m<sup>2</sup> se asociază cu doxorubicină (50 mg/m<sup>2</sup>).

Doza de docetaxel recomandată în asociere cu trastuzumab este de 100 mg/m<sup>2</sup>, o dată la trei săptămâni, cu trastuzumab administrat săptămânal. În studiul pivot, perfuzia intravenoasă inițială cu docetaxel a început în ziua imediat următoare primei doze de trastuzumab. Dozele următoare de docetaxel au fost administrate imediat după terminarea perfuziei intravenoase cu trastuzumab, dacă doza precedentă de trastuzumab a fost bine tolerată. Pentru informații privind doza și modul de administrare ale trastuzumabului, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab.

În asociere cu capecitabină, doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup>, o dată la trei săptămâni și capecitabină în doză de 1250 mg/m<sup>2</sup>, de două ori pe zi (în interval de 30 minute după masă), timp de 2 săptămâni, urmate de 1 săptămână pauză. Pentru calculul dozei de capecitabină în funcție de suprafața corporală, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.

#### Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

La pacienții cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, netratați anterior cu chimioterapice, regimul de doze recomandat este docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, urmat imediat de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup>, timp de 30-60 minute. Pentru tratamentul după eșec al chimioterapiei anterioare cu compuși pe bază de platină, doza recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie.

#### Neoplasm de prostată

*Cancer de prostată metastazat, rezistent la castrare*

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup>. Se administrează continuu prednison sau prednisolon 5 mg de două ori pe zi, pe cale orală (vezi pct. 5.1).

*Cancer de prostată metastazat, hormono-sensibil*

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 până la 3 ore (ambele numai în prima zi), urmate de 5-fluorouracil 750 mg/m<sup>2</sup> pe zi, administrat în perfuzie intravenoasă continuă cu durată de 24 ore, timp de 5 zile, începând de la sfârșitul perfuziei intravenoase cu cisplatină. Tratamentul se repetă o dată la trei săptămâni. Pacienții trebuie să primească premedicație cu antiemetice și hidratare adecvată pentru administrarea cisplatinei. Trebuie să se utilizeze profilactic G-CSF pentru reducerea riscului de hemotoxicitate (vezi, de asemenea, "Ajustarea dozelor în timpul tratamentului").

#### Neoplasm al capului și gâtului

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

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)  
Pentru tratamentul de inducție al carcinomului cu celule scuamoase, avansat local, inoperabil, al capului și gâtului (CCSCG), doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> timp de 1 oră, în prima zi, urmate de 5-fluorouracil în perfuzie intravenoasă continuă cu 750 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de cinci zile. Acest regim terapeutic se administrează la fiecare 3 săptămâni, timp de 4 cicluri. După chimioterapie, pacienții trebuie să urmeze radioterapie.
- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)  
Pentru tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase, avansat local (tehnic nerezecabil, tratament chirurgical puțin probabil și ținând păstrarea organului), al

capului și gâtului (CCSCG), doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră în ziua 1, urmată de cisplatină 100 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup> 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 neutrofilelor este  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>. La pacienții care în timpul tratamentului cu docetaxel au avut neutropenie febrilă, număr de neutrofile  $< 500$  celule/mm<sup>3</sup> timp de mai mult de o săptămână, reacții cutanate severe sau cumulative sau neuropatie periferică severă, doza de docetaxel trebuie redusă de la 100 mg/m<sup>2</sup> la 75 mg/m<sup>2</sup> și/sau de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacții la doza de 60 mg/m<sup>2</sup>, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

#### Tratament adjuvant pentru neoplasmul mamar

Trebuie luată în considerare profilaxia primară cu G-CSF la pacienții la care se administrează tratament adjuvant cu docetaxel, doxorubicină și ciclofosfamidă (TAC) pentru neoplasm mamar. La pacienții care prezintă neutropenie febrilă și/sau infecție neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă la 60 mg/m<sup>2</sup> în toate ciclurile următoare (vezi pct. 4.4 și 4.8). La pacienții care au stomatită de gradul 3 sau 4, trebuie redusă doza de docetaxel la 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### În asociere cu cisplatină

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

#### În asociere cu capecitabină

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

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

#### În asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

Dacă în pofida utilizării de G-CSF survine un episod de neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Dacă survin episoade ulterioare de neutropenie complicată, doza de docetaxel trebuie redusă de la 60 la 45 mg/m<sup>2</sup>. În caz de trombocitopenie de grad 4, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacienții nu trebuie rețrați cu cicluri ulterioare de docetaxel până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare  $> 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele la o valoare  $> 100000$  celule/mm<sup>3</sup>. Dacă aceste fenomene toxice persistă, tratamentul se întrerupe definitiv (vezi pct. 4.4).

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

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

Pentru ajustarea dozelor de cisplatină și 5-FU, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

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

#### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți cu insuficiență hepatică

Pe baza datelor de farmacocinetică obținute după administrarea de docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienții cu bilirubinemie > LSVN și/sau ALT și AST > 3,5 ori LSVN, asociată cu valori ale fosfatazei alcaline > 6 ori LSVN, nu se pot face recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul se va administra numai dacă este strict indicat.

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

##### Copii și adolescenți

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

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

##### Vârstnici

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

În cazul asocierii cu capecitabină, la pacienții cu vârsta de 60 ani și peste, se recomandă o reducere a 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.

Pacienți care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile  $< 1500$  celule/mm<sup>3</sup>.

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

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

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul neoplasmului mamar și al neoplasmului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, o premedicație cu un glucocorticoid pe cale orală, cum este dexametazonă 16 mg pe zi (de exemplu 8 mg de 2 ori pe zi) timp de 3 zile, începând cu o zi înainte de administrarea docetaxelului, în absența contraindicațiilor corticoterapiei, poate reduce incidența și severitatea retenției de lichide, precum și severitatea reacțiilor de hipersensibilitate. În cazul neoplasmului de prostată, premedicația constă în administrarea de dexametazonă 8 mg, oral, cu 12 ore, 3 ore și 1 oră înainte de administrarea perfuziei intravenoase cu docetaxel (vezi pct. 4.2).

#### Hematologie

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

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

La pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (TCF), la cei care au primit G-CSF profilactic, neutropenia febrilă și infecția neutropenică au apărut cu frecvență mai mică. Pacienților tratați cu TCF trebuie să li se administreze profilactic G-CSF pentru reducerea riscului de neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică). Pacienții cărora li se administrează 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 de sân pentru a reduce riscul de neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică). Pacienții la care se administrează TAC trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.2 și 4.8).

#### Reacții gastro-intestinale

Se recomandă prudență în cazul pacienților cu neutropenie, mai ales la cei la care există risc de apariție a complicațiilor gastro-intestinale. 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 gastro-intestinală (vezi pct. 4.2, 4.4 Hematologie și 4.8).

#### Reacții de hipersensibilitate

Pacienții trebuie supravegheați cu atenție pentru apariția reacțiilor de hipersensibilitate, îndeosebi în timpul primei și celei de-a doua perfuzii intravenoase. Reacțiile de hipersensibilitate pot să apară în decurs de câteva minute după începerea perfuziei intravenoase cu docetaxel, de aceea trebuie să fie disponibile mijloace de tratament al hipotensiunii arteriale și bronhospasmului. În cazul în care apar reacții de hipersensibilitate, simptomele minore, cum sunt hiperemia facială tranzitorie sau reacțiile cutanate localizate, nu necesită întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, reacțiile severe, cum sunt hipotensiunea arterială severă, bronhospasmul sau erupțiile cutanate tranzitorii/eritemul generalizat, necesită întreruperea imediată și definitivă a docetaxelului și instituirea tratamentului adecvat. Pacienții care au avut reacții severe de hipersensibilitate nu mai trebuie tratați cu docetaxel. Pacienții care au prezentat anterior o reacție de hipersensibilitate la paclitaxel pot prezenta riscul de a dezvolta o reacție de hipersensibilitate la docetaxel, inclusiv o reacție de hipersensibilitate mai severă. 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 tălpilor) cu edem, urmat de descumare. S-au raportat simptome severe cum sunt erupții cutanate urmate de descumare, care au dus la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu docetaxel (vezi pct. 4.2).

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 trebuie 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 supravegheați cu atenție.

### Tulburări respiratorii

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

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

### Pacienți cu insuficiență hepatică

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

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

În studiul clinic pivot, în care s-a asociat cisplatină și 5-fluorouracil pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric, au fost excluși pacienții cu ALT și/sau AST > 1,5 × LSVN, asociat cu fosfatază alcalină > 2,5 × LSVN și bilirubină > 1 × LSVN; pentru acești pacienți, nu se pot face

recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul se va administra numai dacă este strict indicat. Nu sunt disponibile date cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică tratați pentru alte indicații cu docetaxel în asociere.

#### Pacienți cu insuficiență renală

Nu există date disponibile cu privire la pacienții cu funcție renală sever afectată, tratați cu docetaxel.

#### Sistem nervos

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

#### Toxicitate cardiacă

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

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

Aritmia ventriculară, inclusiv tahicardia ventriculară (uneori letală), a fost raportată la pacienți care au fost tratați cu docetaxel în scheme de tratament ce includeau doxorubicină, 5-fluorouracil și/sau ciclofosamidă (vezi pct. 4.8).

Se recomandă evaluarea 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, sunt recomandate 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 4 luni după încetarea tratamentului cu docetaxel (vezi pct. 4.6).

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

#### Precauții suplimentare pentru utilizare în tratamentul adjuvant al cancerului de sân

##### Neutropenia complicată

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

##### Reacții gastro-intestinale

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

##### Insuficiența cardiacă congestivă (ICC)

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

##### Pacienți cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi

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

##### Vârstnici

##### Precauții de utilizare în tratamentul adjuvant al cancerului mamar

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

##### Precauții de utilizare în cancerul de prostată rezistent la castrare

Într-un studiu privind cancerul de prostată (TAX 327), din 333 pacienți tratați cu docetaxel, o dată la trei săptămâni, 209 pacienți aveau 65 ani sau peste și 68 pacienți aveau peste 75 ani. La pacienții tratați cu docetaxel o dată la trei săptămâni, incidența modificărilor unghiale atribuite tratamentului a fost cu  $\geq 10\%$  mai mare la pacienții în vârstă de 65 ani sau peste, comparativ cu pacienții mai tineri. Incidența febrei, diareei, anorexiei și edemului periferic atribuite tratamentului a fost cu  $\geq 10\%$  mai mare la pacienții în vârstă de 75 ani sau peste, față de cei sub 65 ani.

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

Incidența evenimentelor adverse grave a fost mai mare la persoanele vârstnice, comparativ cu pacienții mai tineri. Incidența următoarelor evenimente adverse (de toate gradele): letargie, stomatită, infecție neutropenică, a fost cu  $\geq 10\%$  mai mare la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste comparativ cu pacienții mai tineri.

Persoanele vârstnice tratate cu TCF trebuie supravegheate cu atenție.

## Excipienți

Acest medicament conține 1,58 g de alcool (etanol) per fiecare 4 ml, echivalent cu 39,5% m/v. Cantitatea dintr-o doză de 9 ml este echivalentă cu 88,9 ml bere sau 35,6 ml vin.

Are efecte nocive asupra persoanelor care suferă de alcoolism.

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

Deoarece acest medicament este administrat de regulă lent, într-o perioadă de o oră, efectele determinate de alcool pot fi mai scăzute.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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.

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

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

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

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

Farmacocinetica docetaxelului, doxorubicinei și ciclofosfamidei nu a fost influențată de administrarea concomitentă a acestora. Date limitate, dintr-un studiu fără grup de control, au fost sugestive pentru o

interacțiune între docetaxel și carboplatină. Când s-a asociat cu docetaxel, clearance-ul carboplatinei a fost cu 50% mai mare decât valorile înregistrate anterior pentru carboplatină în monoterapie.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### 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 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 docetaxelului la femeile gravide. Docetaxelul s-a dovedit atât embriotoxic, cât și fetotoxic la iepure și șobolan. Asemenea altor medicamente citotoxice, docetaxelul poate determina efecte nocive asupra fătului, dacă este administrat femeilor gravide. De aceea, docetaxelul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care prezintă indicație fermă.

##### Alăptarea

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

##### Fertilitatea

Studiile la animale au arătat că docetaxelul poate afecta fertilitatea la bărbați (vezi pct. 5.3). Prin urmare, bărbații tratați cu docetaxel trebuie să ceară sfatul privind oportunitatea conservării spermei înainte de tratament.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cantitatea de alcool din acest medicament și reacțiile adverse ale medicamentului pot afecta negativ capacitatea de a conduce vehicule sau 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

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

- 1312 și 121 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în monoterapie 100 mg/m<sup>2</sup>, respectiv 75 mg/m<sup>2</sup>.
- 258 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu doxorubicină.
- 406 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu cisplatină.
- 92 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu trastuzumab.
- 255 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu capecitabină.

- 332 pacienți (TAX327) cărora li 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) cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă (sunt prezentate evenimentele adverse semnificative clinic, atribuite tratamentului).
- 300 pacienți cu adenocarcinom gastric (221 pacienți în partea de fază III a studiului și 79 pacienți în partea de fază II) cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (sunt prezentate evenimentele adverse semnificative clinic, atribuite tratamentului).
- 174 și 251 pacienți cu neoplasm al capului și gâtului cărora li 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 au fost descrise utilizând criteriile uzuale de toxicitate ale NCI (gradul 3 = G3; gradul 3-4 = G3/4; gradul 4 = G4), termenii COSTART și MedDRA. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Cele mai frecvent raportate reacții adverse ale docetaxel în monoterapie sunt: neutropenie (care a fost reversibilă și nu a fost cumulativă; durata mediană de atingere a valorii minime a fost de 7 zile, iar durata mediană a neutropeniei severe ( $< 500$  celule/mm<sup>3</sup>) 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 (de orice grad) raportate cu o proporție  $\geq 10\%$ . Față de docetaxel în monoterapie, în brațul cu trastuzumab în asociere s-a observat o creștere a incidenței EAG (40% față de 31%) și a EA de grad 4 (34% față de 23%).

Pentru asocierea cu capecitabină sunt prezentate cele mai frecvente reacții adverse atribuite tratamentului ( $\geq 5\%$ ) raportate într-un studiu de fază III la pacienți cu neoplasm mamar cu eșec la tratamentul cu antraciclină (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 scalei de criterii comune privind terminologia evenimentelor adverse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events 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 începerea perfuziei intravenoase cu docetaxel și au fost, de obicei, ușoare până la moderate. Cele mai frecvent raportate simptome au fost eritem facial tranzitoriu, erupții cutanate cu sau fără prurit, senzație de constricție toracică, durere lombară, dispnee și febră sau frisoane. Reacțiile severe au fost caracterizate prin hipotensiune arterială și/sau bronhospasm sau erupții cutanate tranzitorii/eritem generalizate (vezi pct. 4.4).

#### Tulburări ale sistemului nervos

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

#### Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

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

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Reacțiile la nivelul locului de perfuzie au fost în general ușoare și au constat în hiperpigmentare, inflamație, eritem sau uscăciune a pielii, flebită sau extravazare și ectazie venoasă. Retenția de lichide include evenimente ca edem periferic și, mai puțin frecvent, efuziune pleurală, efuziune pericardică, ascită și creștere în greutate. Edemul periferic debutează de obicei la extremitățile declive și poate deveni generalizat, cu o creștere în greutate de 3 kg sau peste. Retenția de lichide este cumulativă ca incidență și severitate (vezi pct. 4.4).

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie

<b>Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse foarte frecvente</b>	<b>Reacții adverse frecvente</b>	<b>Reacții adverse mai puțin frecvente</b>
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 5,7%; incluzând sepsis și pneumonie, letale în 1,7%)	Infecții asociate cu neutropenie G4 (G3/4: 4,6%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 76,4%); Anemie (G3/4: 8,9%); Neutropenie febrilă	Trombocitopenie (G4: 0,2%)	
Tulburări ale sistemului imunitar	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		Aritmie (G3/4: 0,7%)	Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială; Hipertensiune arterială; Hemoragii	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee (severă: 2,7%)		

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie

*Tulburări hematologice și limfatice*

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

*Tulburări ale sistemului nervos*

Sunt disponibile date privind reversibilitatea la 35,3% din pacienți la care a apărut neurotoxicitate după tratamentul cu docetaxel administrat în doză de 100 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie. Aceste evenimente au fost reversibile spontan în decurs de 3 luni.

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

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

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Doza mediană cumulativă la întreruperea definitivă a tratamentului a fost peste 1000 mg/m<sup>2</sup>, iar perioada mediană de reversibilitate a retenției de lichide a fost de 16,4 săptămâni (interval de 0 până la 42 săptămâni). Debutul retenției moderate și severe este întârziat (doza mediană cumulativă: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) la pacienții cu premedicație comparativ cu pacienții fără premedicație (doza mediană cumulativă: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); cu toate acestea, a fost raportată la câțiva pacienți în timpul primelor cicluri de tratament.

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 5%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 54,2%); Anemie (G3/4: 10,8%); Trombocitopenie (G4: 1,7%)	Neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar		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		Aritmie (fără a fi severă)
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 3,3%); Stomatită (G3/4: 1,7%); Vărsături (G3/4: 0,8%); Diaree (G3/4: 1,7%)	Constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Reacție cutanată (G3/4: 0,8%)	Afecțiuni unghiale (severe: 0,8%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (severă: 12,4%); Retenție de lichide (severă: 0,8%); Durere	
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (<2%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu doxorubicină

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 7,8%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 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 (G3/4: 0,4%)	
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă; Aritmie (fără a fi severă)	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 5%); Stomatită (G3/4: 7,8%); Diaree (G3/4: 6,2%); Vărsături (G3/4: 5%); Constipație		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Afectări unghiale (severe: 0,4%); Reacție cutanată (fără a fi severă)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (severă: 8,1%); Retenție de lichide (severă: 1,2%); Durere	Reacție la locul perfuziei intravenoase	
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (< 2,5 %); Creșterea fosfatazei alcaline serice G3/4 (< 2,5 %)	Creșterea AST de G3/4 (1 %); Creșterea ALT de G3/4 (< 1 %)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 5,7%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 51,5%); Anemie (G3/4: 6,9%); Trombocitopenie (G4: 0,5%)	Neutropenie febrilă	
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (G3/4: 2,5%)		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		
Tulburări ale sistemului nevros	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	



Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
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 ALT de G3/4 (1,3%)	Creșterea AST de G3/4 (0,5%); Creșterea fosfatazei alcaline serice de G3/4 (0,3%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu trastuzumab

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 32%); Neutropenie febrilă (include neutropenia asociată cu febră și utilizare de antibiotice) sau sepsis neutropenic	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	
Tulburări psihice	Insomnie	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Parestezie; Cefalee; Disgeuzie; Hipoestezie	
Tulburări oculare	Hipersecreție lacrimală; Conjunctivită	
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Limfedem	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis; Durere faringolaringiană; Nazofaringită; Dispnee; Tuse; Rinoree	
Tulburări gastro-intestinale	Greață; Diaree; Vărsături; Constipație; Stomatită; Dispepsie; Durere abdominală	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Eritem; Erupții cutanate tranzitorii; Afectări unghiale	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie; Artralgie; Durere la nivelul extremităților; Durere osoasă; Durere lombară	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie; Edem periferic; Febră; Fatigabilitate; Inflamație a mucoaselor; Durere; Manifestări asemănătoare gripei; Durere toracică; Frisoane	Letargie
Investigații diagnostice	Creștere în greutate	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu trastuzumab

*Tulburări cardiace*

Insuficiența cardiacă simptomatică a fost raportată la 2,2% dintre pacienții tratați cu docetaxel plus trastuzumab comparativ cu 0% pacienți la care s-a administrat docetaxel în monoterapie. În brațul de tratament cu docetaxel plus trastuzumab, la 64% dintre pacienți se administrase anterior o antraciclină 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 cărora li 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/m<sup>2</sup> este cunoscut că determină neutropenie la 97% dintre pacienți, dintre care, 76% de grad 4, pe baza valorilor minime ale numărului de celule. Incidența neutropeniei febrile/sepsisului neutropenic a fost, de asemenea, crescută la pacienții tratați cu Herceptin plus docetaxel (23% față de 17% la pacienții tratați cu docetaxel în monoterapie).

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu capecitabină

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări		Candidoză orală (G3/4: <1%)
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 63%); Anemie (G3/4: 10%)	Trombocitopenie (G3/4: 3%)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 1%); Scăderea apetitului alimentar	Deshidratare (G3/4: 2%)
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie (G3/4: <1%); Parestezie (G3/4: <1%)	Amețeli; Cefalee (G3/4: <1%); Neuropatie periferică
Tulburări oculare	Hipersecreție lacrimală	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere faringolaringiană (G3/4: 2%)	Dispnee (G3/4: 1%); Tuse (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4: <1%)
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită (G3/4: 18%); Diaree (G3/4: 14%); Greață (G3/4: 6%); Vărsături (G3/4: 4%); Constipație (G3/4: 1%); Durere abdominală (G3/4: 2%); Dispepsie	Durere în abdomenul superior; Xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Sindrom mână/picior (G3/4: 24%); Alopecie (G3/4: 6%); Afectări unghiale (G3/4: 2%)	Dermatită; Erupții cutanate eritematoase (G3/4: <1%); Decolorare unghială; Oniciliză (G3/4: 1%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 2%); Artralgie (G3/4: 1%)	Durere la nivelul extremităților (G3/4: <1%); Durere lombară (G3/4: 1%);
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (G3/4: 3%); Febră (G3/4: 1%); Fatigabilitate/slăbiciune (G3/4: 5%); Edem periferic (G3/4: 1%);	Letargie; Durere
Investigații diagnostice		Scădere în greutate; Creșterea bilirubinemiei G3/4 (9%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul de prostată metastazat, rezistent la castrare, la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu prednison sau prednisolon

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 3,3%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 32%); Anemie (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenie (G3/4: 0,6%); Neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (G3/4: 0,6%)
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 0,6%)	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă periferică (G3/4: 1,2%); Disgeuzie (G3/4: 0%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 0%)
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală (G3/4: 0,6%)
Tulburări cardiace		Disfuncție ventriculară stângă (G3/4: 0,3%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Epistaxis (G3/4: 0%); Dispnee (G3/4: 0,6%); Tuse (G3/4: 0%)
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 2,4%); Diaree (G3/4: 1,2%); Stomatită/Faringită (G3/4: 0,9%); Vărsături (G3/4: 1,2%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Afectări unghiale (fără a fi severe)	Erupții cutanate exfoliative (G3/4: 0,3%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie (G3/4: 0,3%); Mialgie (G3/4: 0,3%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	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, la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu prednison sau prednisolon și TDA (studiul STAMPEDE)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	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 senzorială periferică (≥G3: 2%) <sup>a</sup> Cefalee	Amețeli
Tulburări oculare		Vedere încetșată

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
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%) <sup>a</sup> 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%)

<sup>a</sup> Provenite din studiul GETUG AFU15

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute la administrarea tratamentului adjuvant cu DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă la pacienți cu neoplasm mamar cu ganglioni limfatici pozitivi (TAX 316) și ganglioni limfatici negativi (GEICAM 9805) - date cumulate

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 2,4 %); Infecție neutropenică (G3/4: 2,6%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie (G3/4: 3 %); Neutropenie (G3/4: 59,2%); Trombocitopenie (G3/4: 1,6%); Neutropenie febrilă (G3/4: NA)		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (G3/4: 0,6%)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 1,5%)		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
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%)	Hipersecreție lacrimală (G3/4: < 0,1%)	
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 0,2%)	
Tulburări vasculare	Bufeuri (G3/4: 0,5%)	Hipotensiune arterială (G3/4: 0%); Flebită (G3/4: 0%)	Limfedem (G3/4: 0%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse (G3/4: 0%)	
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 5,0%); Stomatită (G3/4: 6,0%); Vărsături (G3/4: 4,2%); Diaree (G3/4: 3,4%); Constipație (G3/4: 0,5%)	Durere abdominală (G3/4: 0,4%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (persistentă: < 3%); Afecțiuni cutanate (G3/4: 0,6%); Afectări unghiale (G3/4: 0,4%)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 0,7%); Artralgie (G3/4: 0,2%)		
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Amenoree (G3/4: NA)		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (G3/4: 10,0%); Febră (G3/4: NA); Edem periferic (G3/4: 0,2%)		
Investigații diagnostice		Creștere în greutate (G3/4: 0%); Scădere în greutate (G3/4: 0,2%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute la administrarea tratamentului adjuvant cu DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă la pacienți cu neoplasm mamar cu ganglioni limfatici pozitivi (TAX 316) și ganglioni limfatici negativi (GEICAM 9805)

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

În studiul TAX316, neuropatia senzitivă periferică a debutat în timpul perioadei de tratament 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 finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 8 ani), neuropatia senzorială periferică a fost observată ca fiind 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 ce a debutat în timpul perioadei de tratament, a persistat în timpul perioadei de urmărire la 10 pacienți (1,9%) din brațul TAC și la 4 pacienți (0,8%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 10 ani și

5 luni), neuropatia senzorială periferică 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 cardiace*

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

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 finalul perioadei de urmărire (valoare mediană efectivă a timpului de urmărire de 10 ani și 5 luni), în brațul TAC niciun pacient nu a prezentat ICC și 1 pacient a decedat din cauza cardiomiopatiei dilatative, iar în brațul FAC, ICC a fost observată în evoluție la 1 pacient (0,2%).

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

În studiul TAX 316, persistența alopeciei pe parcursul perioadei de urmărire, după sfârșitul chimioterapiei, a fost raportată la 687 din 744 de pacienți (92,3%) tratați cu TAC și 645 din 736 de pacienți (87,6%) tratați cu FAC.

La sfârșitul perioadei de urmărire (mediana perioadei efective de urmărire de 8 ani), s-a observat că alopecia este în evoluție la 29 de pacienți (3,9%) tratați cu TAC și 16 pacienți (2,2%) tratați cu FAC. În studiul GEICAM 9805, alopecia care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat pe parcursul perioadei de urmărire a fost observată ca fiind în evoluție la 49 de pacienți (9,2%) din brațul TAC și la 35 de pacienți (6,7%) din brațul FAC. Alopecia legată de medicamentul de investigat a apărut sau s-a agravat în timpul perioadei de urmărire la 42 de pacienți (7,9%) din brațul TAC și la 30 de pacienți (5,8%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului 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 TAX316, amenoreea care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul perioadei de urmărire, după încheierea chimioterapiei, a fost raportată la 202 din 744 de paciente (27,2%) din brațul TAC și la 125 din 736 de paciente (17,0%) din brațul FAC. Amenoreea a fost observată ca fiind în evoluție la finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 8 ani) la 121 din 744 de paciente (16,3%) din brațul TAC și la 86 de paciente (11,7%) din brațul FAC.

În studiul GEICAM 9805, amenoreea care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul 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 finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 10 ani și 5 luni), amenoreea a fost observată ca fiind în evoluție 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 perioadei de tratament și a persistat în timpul perioadei de urmărire, după încheierea chimioterapiei, a fost observat la 119 din 744 de pacienți (16,0%) din brațul TAC și la 23 din 736 de pacienți (3,1%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană efectivă a timpului de urmărire de 8 ani), edemul periferic a fost în evoluție la 19 pacienți (2,6%) din brațul TAC și la 4 pacienți (0,5%) din brațul FAC.

În studiul TAX316, limfedemul care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul perioadei de urmărire, după încheierea chimioterapiei, a fost raportat la 11 din 744 de pacienți (1,5%) din brațul TAC și la 1 din 736 de pacienți (0,1%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană efectivă a timpului de urmărire de 8 ani), limfedemul a fost observat ca fiind în evoluție la 6 pacienți (0,8%) din brațul TAC și la 1 pacient (0,1%) din brațul FAC.

În studiul TAX316, astenia care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul perioadei de urmărire, după încheierea chimioterapiei, a fost raportată la 236 din 744 de pacienți (31,7%) din brațul TAC și la 180 din 736 de pacienți (24,5%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană efectivă a timpului de urmărire de 8 ani), astenia a fost observată ca fiind în evoluție la 29 de pacienți (3,9%) din brațul TAC și la 16 pacienți (2,2%) din brațul FAC.

În studiul GEICAM 9805, edemul periferic care a debutat în timpul perioadei de tratament, a persistat în timpul perioadei de urmărire la 4 pacienți (0,8%) din brațul TAC și la 2 pacienți (0,4%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 10 ani și 5 luni), niciun pacient (0%) din brațul TAC nu a prezentat edem periferic și s-a observat că 1 pacient (0,2%) din brațul FAC prezenta edem periferic în evoluție.

Limfedemul care a debutat în timpul perioadei de tratament, a persistat în timpul perioadei de urmărire la 5 pacienți (0,9%) din brațul TAC și la 2 pacienți (0,4%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire, limfedemul a fost observat ca fiind în evoluție la 4 pacienți (0,8%) din brațul TAC și la 1 pacient (0,2%) din brațul FAC.

Astenia care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul 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 finalul perioadei de urmărire, astenia a fost observată ca fiind în evoluție 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 studiul TAX 316, leucemia acută a fost raportată la 3 din 744 de pacienți (0,4%) tratați cu TAC și la 1 din 736 de pacienți (0,1%) tratați cu FAC. Un pacient (0,1%) din brațul TAC și 1 pacient (0,1%) din brațul FAC au decedat din cauza leucemiei mieloide acute în timpul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 8 ani). Sindromul mielodisplazic a fost raportat la 2 din 744 de pacienți (0,3%) tratați cu TAC și la 1 din 736 de pacienți (0,1%) tratați cu FAC.

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

#### *Complicații neutropenice*

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

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

	<b>Fără profilaxie primară cu G-CSF (n=111) n (%)</b>	<b>Cu profilaxie primară cu G-CSF (n=421) n (%)</b>
Neutropenie (grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropenie febrilă	28 (25,2)	23 (5,5)
Infecție neutropenică	14 (12,6)	21 (5,0)
Infecție neutropenică (grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)



Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în carcinomul gastric de tip adenocarcinom la administrarea  
DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecție neutropenică; Infecție (G3/4: 11,7%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie (G3/4: 20,9%); Neutropenie (G3/4: 83,2%); Trombocitopenie (G3/4: 8,8%); Neutropenie febrilă	
Tulburări ale sistemului imunitar	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%)	Amețeală (G3/4: 2,3%); Neuropatie motorie periferică (G3/4: 1,3%)
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală (G3/4: 0%)
Tulburări acustice și vestibulare		Tulburări ale auzului (G3/4: 0%)
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 1,0%)
Tulburări gastro-intestinale	Diaree (G3/4: 19,7%); Greață (G3/4: 16%); Stomatită (G3/4: 23,7%); Vărsături (G3/4: 14,3%)	Constipație (G3/4: 1,0%); Durere gastro-intestinală (G3/4: 1,0%); Esofagită/disfagie/odinofagie (G3/4: 0,7%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (G3/4: 4,0%)	Erupții cutanate pruriginoase (G3/4: 0,7%); Afectări unghiale (G3/4: 0,7%); Exfoliere cutanată (G3/4: 0%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 19,0%); Febră (G3/4: 2,3%); Retenție de lichide (severă/care amenință viața: 1%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în carcinomul gastric de tip adenocarcinom la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

*Tulburări hematologice și limfatice*

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

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul capului și gâtului la administrarea  
DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 6,3%); Infecție neutropenică		
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusive chisturi și polipi)		Durere 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 senzitivă (G3/4: 0,6%)	Amețea	
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; Xerodermie; Exfoliere cutanată (G3/4: 0,6%)	
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie (G3/4: 0,6%)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 3,4%); Pirexie (G3/4: 0,6%); Retenție de lichide; Edeme		
Investigații diagnostice		Creștere în greutate	

- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)

Baza de date MEdDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 3,6%)	Infecție neutropenică	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)		Durere de tip neoplazic (G3/4: 1,2%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 83,5%); Anaemie (G3/4: 12,4%); Trombocitopenie (G3/4: 4,0%); Neutropenie febrilă		
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 12,0%)		
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie/Parosmie (G3/4: 0,4%); Neuropatie periferică senzitivă (G3/4: 1,2%)	Amețeală (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 (G3/4: 12,0%); Constipație (G3/4: 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	Xerodermie; Exfoliere cutanată	
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie (G3/4: 0,4%)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 4,0%); Pirexie (G3/4: 3,6%); Retenție de lichide (G3/4: 1,2%); Edeme (G3/4: 1,2%)		
Investigații diagnostice	Scădere în greutate		Creștere în greutate

## Experiența după punerea pe piață

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

Au fost raportate (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*

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

### *Tulburări ale sistemului imunitar*

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

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate (frecvență necunoscută) în cazul utilizării de docetaxel, la pacienți care au prezentat anterior reacții de hipersensibilitate la utilizarea de paclitaxel.

### *Tulburări ale sistemului nervos*

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

### *Tulburări oculare*

Au fost raportate cazuri foarte rare de tulburări de vedere tranzitorii (flash-uri, fosfene, scotoame) care apar tipic în timpul perfuziei intravenoase a medicamentului și în asociere cu reacțiile de hipersensibilitate. Acestea au fost reversibile la întreruperea definitivă a perfuziei intravenoase. Au fost raportate cazuri rare de lăcrimare cu sau fără conjunctivită, în urma obstrucției canalului nazolacrimal, 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 pierderea auzului.

### *Tulburări cardiace*

Au fost raportate cazuri rare de infarct miocardic.

Aritmia ventriculară, inclusiv tahicardia ventriculară (frecvență necunoscută), uneori letală, a fost raportată la pacienți tratați cu docetaxel în scheme de tratament ce includeau doxorubicină, 5-fluorouracil și/sau ciclofosfamidă.

### *Tulburări vasculare*

Rar, au fost raportate evenimente tromboembolice venoase.

### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

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

### *Tulburări gastro-intestinale*

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

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

Au fost raportate cazuri rare de ileus și obstrucție intestinală.

### *Tulburări hepatobiliare*

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

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

La 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). La docetaxel au fost raportate modificări asemănătoare sclerodermiei, precedate, de obicei, de limfedem periferic. Au fost raportate cazuri de alopecie permanentă (frecvență necunoscută).

#### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

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

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Rar a fost raportată reactivarea fenomenelor post-iradiere.

Reactivarea reacțiilor de la nivelul locului de injectare (recurența reacțiilor cutanate la nivelul unui loc unde s-a produs anterior o extravazare, după administrarea de docetaxel într-un loc diferit) a fost observată la nivelul locului unde s-a produs anterior o extravazare (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 hipopotasemie, hipomagneziemie și hipocalcemie, acestea fiind de obicei asociate cu tulburări gastrointestinale și, în mod 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 prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

S-au raportat câteva cazuri de supradozaj. Nu se cunoaște antidotul pentru supradozajul cu docetaxel.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie internat într-o unitate specializată, iar funcțiile vitale trebuie monitorizate atent. În caz de supradozaj este de așteptat exacerbarea evenimentelor adverse.

Complicațiile principale posibile ale supradozajului sunt supresia măduvei osoase, neurotoxicitate periferică și mucozită. Pacienții trebuie să primească G-CSF în doze terapeutice cât mai curând posibil după descoperirea supradozajului. În funcție de necesități, se vor institui alte măsuri terapeutice simptomatice adecvate.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, alcaloizi din plante și alte produse naturale, 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 o scădere marcată a tubulinei libere. Legarea docetaxelului de microtubuli nu modifică numărul de protofilamente.

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

## Efecte farmacodinamice

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

## Eficacitate și siguranță clinică

### Neoplasm mamar

*DOCETAXEL KABI în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă: tratament adjuvant*

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

Datele dintr-un studiu clinic multicentric deschis, randomizat, susțin utilizarea docetaxel pentru tratamentul adjuvant al pacientelor cu neoplasm mamar operabil cu ganglioni pozitivi și SPK  $\geq 80\%$ , cu vârste între 18 și 70 ani. După stratificarea în funcție de numărul de ganglioni limfatici pozitivi (1-3, 4+), 1491 paciente au fost distribuite randomizat pentru a li se administra fie docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> la 1 oră după doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup> și ciclofosfamidă 500 mg/m<sup>2</sup> (brațul TAC), fie doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup>, urmată de fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> și ciclofosfamidă 500 mg/m<sup>2</sup> (brațul FAC). Ambele regimuri s-au administrat o dată la 3 săptămâni, 6 cicluri. Docetaxel a fost administrat în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, iar toate celelalte medicamente au fost administrate intravenos *in bolus*, în ziua 1. G-CSF s-a administrat ca profilaxie secundară la pacientele care au avut neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție). Pacientele din brațul TAC au primit profilaxie antibiotică cu ciprofloxacina 500 mg oral, de două ori pe zi, timp de 10 zile, începând cu ziua 5 a fiecărui ciclu sau echivalent. În ambele brațe, după ultimul ciclu de chimioterapie, pacientele cu receptori estrogenici și/sau progesteronici pozitivi au primit tamoxifen 20 mg/zi, timp de până la 5 ani. Radioterapia adjuvantă a fost prescrisă în funcție de ghidurile în vigoare în instituțiile respective, la 69% din pacientele care au primit TAC și la 72% din pacientele care au primit FAC. Au fost realizate două analize interimare și o analiză finală. Prima analiză interimară a fost planificată la 3 ani după data la care s-a realizat jumătate din înrolarea în studiu. A doua analiză interimară a fost făcută după ce au fost înregistrate global 400 de evenimente SFB, ceea ce a condus la o perioadă de urmărire cu mediana de 55 de luni. Analiza finală a fost realizată atunci când toți pacienții au atins vizita din al 10-lea an de urmărire (cu excepția cazului în care au avut un eveniment SFB sau au fost pierduți din urmărire înainte de această vizită). Supraviețuirea fără semne de boală (SFB) a fost obiectivul principal de evaluare a eficacității, iar supraviețuirea globală (SG) a fost obiectivul secundar de evaluare a eficacității.

S-a realizat o analiză finală cu o perioadă de urmărire cu mediana efectivă de 96 luni. S-a demonstrat o supraviețuire fără semne de boală semnificativ mai mare la pacientele care au primit TAC, față de cele care au primit FAC. Incidența recăderilor după 10 ani a fost redusă la pacientele care au primit TAC, față de cele care au primit FAC (39% față de 45%), adică o reducere a riscului absolut cu 6% ( $p = 0,0043$ ). De asemenea, supraviețuirea globală după 10 ani a fost crescută semnificativ în cazul TAC, față de FAC (76% față de 69%), adică o reducere absolută a riscului de deces cu 7% ( $p = 0,002$ ).

Deoarece beneficiul observat la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost semnificativ statistic privind SFB și SG, raportul beneficiu/risc al TAC la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost demonstrat în întregime în cadrul analizei finale.

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

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

Subset de pacienți	Număr de pacienți	Supraviețuire fără semne de boală			Supraviețuire globală		
		Risc relativ*	ÎÎ 95%	p =	Risc relativ*	ÎÎ 95%	p =
<b>Nr. de ganglioni pozitivi</b>							
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 sub 1 indică faptul că TAC se asociază cu o mai mare supraviețuire fără boală și supraviețuire globală comparativ cu FAC.

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

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

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

După perioada de urmărire cu durată mediană de 77 luni, s-a demonstrat supraviețuirea fără boală semnificativ mai lungă pentru brațul TAC, comparativ cu brațul FAC. Pacientele tratate cu TAC au avut o reducere cu 32% a riscului de recidivă comparativ cu cele tratate cu FAC (risc relativ = 0,68,

Î 95% (0,49-0,93),  $p = 0,01$ ). După perioada de urmărire cu durata mediană de 10 ani și 5 luni, pacienții tratați cu TAC au prezentat o reducere cu 16,5% a riscului de recidivă, comparativ cu pacienții tratați cu FAC (risc relativ = 0,84, Î 95% (0,65-1,08),  $p=0,1646$ ). Datele privind SFB nu au fost semnificative statistic, dar s-au asociat totuși cu o tendință pozitivă în favoarea TAC.

După perioada de urmărire cu durata mediană de 77 luni, supraviețuirea globală (SG) a fost mai mare în brațul TAC, pacientele tratate cu TAC având o 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 durata mediană de 10 ani și 5 luni, pacienții tratați cu TAC au prezentat o reducere 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 neoplasm mamar cu ganglioni negativi  
(Analiză în intenție de tratament)

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

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

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



	<b>TAC</b>	<b>FAC</b>	<b>Risc relativ (TAC/FAC)</b>	
<b>Subgrupuri</b>	<b>(n=539)</b>	<b>(n=521)</b>	<b>(ÎI 95%)</b>	<b>Valoare p</b>
Întrunesc indicația relativă pentru chimioterapie <sup>a</sup>				
Nu	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Da	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicină și ciclofosfamidă

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicină și ciclofosfamidă

ÎI = interval de încredere

ER = receptor pentru estrogen

PR = receptor pentru progesteron

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

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

#### *DOCETAXEL KABI în monoterapie*

Două studii randomizate comparative de fază III, efectuate cu docetaxel în doză și regimul recomandat, de 100 mg/m<sup>2</sup> administrate o dată la 3 săptămâni, au inclus un total de 326 pacienți cu neoplasm mamar metastazat cu eșec la terapia cu agenți alchilanți, respectiv 392 pacienți cu neoplasm mamar metastazat cu eșec la terapia cu antraciline.

La pacienții cu eșec la terapia cu agenți alchilanți, docetaxelul (75 mg/m<sup>2</sup> o dată la 3 săptămâni) a fost comparat cu doxorubicina. Docetaxelul a crescut rata de răspuns (52% față de 37%, p = 0,01) și a scăzut timpul de răspuns (12 săptămâni față de 23 săptămâni, p = 0,007), fără a modifica timpul de supraviețuire globală (docetaxel 15 luni față de doxorubicină 14 luni, p = 0,38) sau timpul până la progresie (docetaxel 27 săptămâni față de doxorubicină 23 săptămâni, p = 0,54). Trei dintre pacienții tratați cu docetaxel (2%) au întrerupt definitiv tratamentul datorită retenției de lichide, în timp ce 15 pacienți tratați cu doxorubicină (9%) au întrerupt definitiv tratamentul datorită toxicității cardiace (3 cazuri de insuficiență cardiacă congestivă letală).

La pacienții cu eșec la terapia cu antraciline, docetaxelul a fost comparat cu asocierea mitomicină C și vinblastină (12 mg/m<sup>2</sup> o dată la 6 săptămâni și 6 mg/m<sup>2</sup> 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 globală (11 luni față de 9 luni, p = 0,01).

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

S-a efectuat un studiu 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 ar fi trebuit să includă o antraciclină. Un total de 449 pacienți au fost distribuiți randomizat pentru a primi fie docetaxel în monoterapie 100 mg/m<sup>2</sup>, în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, fie paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, în perfuzie intravenoasă cu durată de 3 ore. Ambele regimuri au fost administrate o dată la 3 săptămâni.

Fără a influența obiectivul final principal sau rata de răspuns global (32% față de 25%, p = 0,10), docetaxelul a prelungit timpul median până la progresie (24,6 săptămâni față de 15,6 săptămâni; p < 0,01) și supraviețuirea mediană (15,3 luni față de 12,7 luni; p = 0,03).

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

#### *DOCETAXEL KABI în asociere cu doxorubicină*

Un studiu amplu, randomizat, comparativ de fază III, care a cuprins 429 pacienți cu neoplasm mamar metastazat netratat anterior, a fost realizat cu doxorubicină (50 mg/m<sup>2</sup>) în asociere cu docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) (brațul AT) comparativ cu doxorubicină (60 mg/m<sup>2</sup>) în asociere cu ciclofosamidă (600 mg/m<sup>2</sup>) (brațul AC). Ambele regimuri s-au administrat în ziua 1 o dată la 3 săptămâni.

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

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

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

#### *DOCETAXEL KABI 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 primit chimioterapie anterioară pentru boala metastatică. O sută optzeci și șase pacienți au fost distribuite randomizat pentru a primi docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>), cu sau fără trastuzumab, dintre care 60% pacienți au primit anterior chimioterapie adjuvantă pe bază de antracicline. Docetaxel plus trastuzumab a fost eficient la pacienți, indiferent dacă au primit sau nu terapie adjuvantă cu antracicline. În acest studiu pivot, principala metodă de testare utilizată pentru a determina prezența HER2 a fost imunohistochimia (IHC). O mică parte dintre pacienți au fost testate utilizând hibridizarea *in situ* cu fluorescență (HISF). În acest studiu, 87% dintre pacienți au avut boală IHC 3+ și 95% dintre pacienții incluse au avut boală IHC 3+ și/sau pozitivă la testul HISF. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Parametru	Docetaxel plus trastuzumab <sup>1</sup> n = 92	Docetaxel <sup>1</sup> n = 94
Rata de răspuns (ÎI 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata mediană a răspunsului (luni) (ÎI 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
TPP median (luni) (ÎI 95%)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Supraviețuirea mediană (luni) (ÎI 95%)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

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

<sup>1</sup> Set complet de analiză (în intenția de tratament)

<sup>2</sup> Supraviețuirea mediană estimată

### *DOCETAXEL KABI în asociere cu capecitabină*

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

### *Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici*

#### *Pacienți tratați anterior cu chimioterapie, cu sau fără radioterapie*

Într-un studiu de fază III, care a cuprins pacienți tratați anterior, timpul până la progresia bolii (12,3 săptămâni față de 7 săptămâni) și supraviețuirea globală au fost semnificativ mai mari pentru docetaxel în doză de  $75 \text{ mg/m}^2$  comparativ cu Cea mai Bună Terapie de Susținere. Supraviețuirea la 1 an a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă în brațul cu docetaxel (40%) față de CBTS (16%). La pacienții tratați cu docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  s-a redus necesarul de analgezice opioide ( $p < 0,01$ ), analgezice non-opioide ( $p < 0,01$ ), alte medicamente pentru boală ( $p = 0,06$ ) și de radioterapie ( $p < 0,01$ ) comparativ cu CBTS.

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

### *DOCETAXEL KABI în asociere cu derivați de platină la pacienții cărora nu li s-a administrat chimioterapie*

Într-un studiu de fază III, 1218 pacienți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici nerezecabil, stadiul IIIB sau IV, cu SPK de 70% sau peste și care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune, au fost distribuiți randomizat pentru docetaxel (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmat imediat de cisplatină (Cis)  $75 \text{ mg/m}^2$  timp de 30-60 minute, o dată la 3 săptămâni (TCis), docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră în asociere cu carboplatină (ASC  $6 \text{ mg/ml}$  și minut) timp de 30-60 minute o dată la 3 săptămâni, sau vinorelbină (V)  $25 \text{ mg/m}^2$  administrată în 6-10 minute în zilele 1, 8, 15, 22, urmată de cisplatină  $100 \text{ mg/m}^2$  administrată în zilele 1 ale ciclurilor o dată la 4 săptămâni (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analiză statistică
Supraviețuirea globală (Obiectivul final principal)			
Supraviețuirea mediană (luni)	11,3	10,1	Risc relativ: 1,122 [Î 97,2%: 0,937; 1,342]*
Supraviețuirea la 1 an (%)	46	41	Diferență de tratament: 5,4% [Î 95%: -1,1; 12,0]
Supraviețuirea la 2 ani (%)	21	14	Diferență de tratament: 6,2% [Î 95%: 0,2; 12,3]
Timpul median până la progresie (săptămâni):	22,0	23,0	Risc relativ: 1,032 [Î 95%: 0,876; 1,216]
Rata de răspuns global (%):	31,6	24,5	Diferență de tratament: 7,1% [Î 95%: 0,7; 13,5]

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

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

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

#### 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 într-un studiu de fază III, multicentric, randomizat (TAX 327). Un total de 1006 pacienți cu SPK  $\geq$  60 au fost distribuiți randomizat în următoarele grupuri:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, o dată la 3 săptămâni, 10 cicluri.
- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup>, administrat săptămânal în primele 5 săptămâni dintr-un ciclu de 6 săptămâni, 5 cicluri.
- Mitoxantronă 12 mg/m<sup>2</sup>, o dată la 3 săptămâni, 10 cicluri.

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

Pacienții cărora li s-a administrat docetaxel o dată la 3 săptămâni au demonstrat o supraviețuire globală semnificativ mai lungă decât cei tratați cu mitoxantronă. Prolungirea supraviețuirii observată în grupul care a primit docetaxel săptămânal, nu a fost semnificativă statistic față de grupul martor cu mitoxantronă. Obiectivele finale privind eficacitatea pentru brațul cu docetaxel față de brațul martor, sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Obiectiv final	Docetaxel o dată la 3 săptămâni	Docetaxel în fiecare săptămână	Mitoxantronă o dată la 3 săptămâni
Număr de pacienți	335	334	337
Supraviețuire mediană (luni)	18,9	17,4	16,5
Î 95%	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Risc relativ	0,761	0,912	--
Î 95%	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
valoare p <sup>†</sup> *	0,0094	0,3624	--

Obiectiv final	Docetaxel o dată la 3 săptămâni	Docetaxel în fiecare săptămână	Mitoxantronă o dată la 3 săptămâni
Număr de pacienți	291	282	300
Rata de răspuns a PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
Î 95%	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
valoare p*	0,0005	<0,0001	--
Număr de pacienți	153	154	157
Rata de răspuns a durerii (%)	34,6	31,2	21,7
Î 95%	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
valoare p*	0,0107	0,0798	--
Număr de pacienți	141	134	137
Rata de răspuns a tumorii (%)	12,1	8,2	6,6
Î 95%	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
valoare p*	0,1112	0,5853	--

† Test log-rank stratificat

\* Minim pentru semnificație statistic = 0,0175

\*\*PSA: Antigen specific prostatic

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

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

#### 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/m<sup>2</sup>, 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, 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 neoplasm de prostată metastazat, hormono-sensibil (STAMPEDE)

Criteriu final de evaluare	Docetaxel + standardul de tratament	Numai standardul de tratament
Număr de pacienți cu cancer de prostată metastazat	362	724
Valoarea mediană a supraviețuirii globale (luni) <b>ÎI 95%</b>	62 51-73	43 40-48
Risc relativ ajustat ÎI 95%		0,76 (0,62-0,92)
Valoarea p <sup>a</sup>		0,005
Supraviețuire fără eșecul tratamentului <sup>b</sup> Mediană (luni) ÎI 95%	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Risc relativ ajustat ÎI 95%		0,66 (0,57-0,76)
Valoarea p <sup>a</sup>		< 0,001

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 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 (ÎI) 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 evaluare	Docetaxel +TDA	Numai TDA
Număr de pacienți	397	393
Supraviețuirea globală mediană (luni)		
Toți pacienții	57,6	44,0
<b>Î 95%</b>	49,1-72,8	34,4-49,1
Risc relativ ajustat	0,61	--
<b>Î 95%</b>	(0,47-0,80)	--
Valoarea p <sup>a</sup>	0,0003	--
Supraviețuire fără progresia bolii		
Mediană (luni)	19,8	11,6
<b>Î 95%</b>	16,7-22,8	10,8-14,3
Risc relativ ajustat	0,60	--
<b>Î 95%</b>	0,51-0,72	--
Valoarea p <sup>*</sup>	P<0,0001	--
Răspunsul privind valoarea PSA** la 6 luni – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
Valoarea p <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Răspunsul privind valoarea PSA** la 12 luni – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
Valoarea p <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Perioada de timp până la instalarea cancerului de prostată rezistent la castrare <sup>b</sup>		
Mediană (luni)	20,2	11,7
<b>Î 95%</b>	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Risc relativ ajustat	0,61	--
<b>Î 95%</b>	(0,51-0,72)	--
Valoarea p <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Perioada de timp până la progresia din punct de vedere clinic <sup>c</sup>		
Mediană (luni)	33,0	19,8
<b>Î 95%</b>	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Risc relativ ajustat	0,61	--
<b>Î 95%</b>	(0,50-0,75)	--
Valoarea p <sup>a*</sup>	<0,0001	--

<sup>a</sup> Variabile timp până la eveniment: test log-rank stratificat.

Variabile privind rata de răspuns: testul exact Fisher

\* valoarea p pentru scop descriptiv.

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

<sup>b</sup> Perioada de timp până la instalarea neoplasmului 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.

<sup>c</sup> 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 multicentric, deschis, randomizat, pentru a se evalua siguranța și eficacitatea docetaxel în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastro-esofagiene, care nu au primit chimioterapie anterioară pentru boala metastatică. Un

total de 445 pacienți cu SPK > 70 au fost tratați fie cu docetaxel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> în ziua 1) în asociere cu cisplatină (C) (75 mg/m<sup>2</sup> în ziua 1) și 5-fluorouracil (F) (750 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de 5 zile) sau cisplatină (100 mg/m<sup>2</sup> în ziua 1) și 5-fluorouracil (1000 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de 5 zile). Durata unui ciclu de tratament a fost de 3 săptămâni pentru brațul TCF și de 4 săptămâni pentru brațul CF. Numărul median de cicluri administrate unui pacient a fost de 6 (interval de 1-16) pentru brațul TCF, comparativ cu 4 (interval de 1-12) pentru brațul CF. Timpul până la progresie (TPP) a fost obiectivul final principal. Reducerea riscului de progresie a fost de 32,1% și a fost asociat cu un TPP semnificativ mai lung (p = 0,0004) în favoarea brațului TCF. Supraviețuirea globală a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă (p = 0,0201) în favoarea brațului TCF, cu o reducere a riscului de mortalitate de 22,7%. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Eficacitatea docetaxelului în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric

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

\* Test log-rank nestratificat

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

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

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

Neoplasm al capului și gâtului

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)  
Siguranța și eficacitatea docetaxelului pentru tratamentul de inducție la pacienți cu carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului (CCSCG) au fost evaluate într-un studiu clinic de fază III, randomizat, deschis, multicentric (TAX 323). În acest studiu, 358 pacienți cu CCSCG avansat local, inoperabil cu status de performanță WHO 0 sau 1, au fost distribuiți randomizat într-unul dintre cele două brațe de tratament. Pacienților din brațul cu docetaxel li s-a administrat docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> urmat de cisplatină (P) 75 mg/m<sup>2</sup> urmată de 5-fluorouracil (F) 750 mg/m<sup>2</sup> pe zi în perfuzie intravenoasă continuă timp de 5 zile. Această schemă de tratament a fost administrată la fiecare trei săptămâni timp de 4 cicluri în cazul în care cel puțin un răspuns minor ( $\geq 25\%$  reducere în dimensiunea tumorii măsurată bidimensional) a fost observat după 2 cicluri. La sfârșitul chimioterapiei, într-un interval minim de 4 săptămâni și într-un interval maxim de 7 săptămâni, pacienții a căror boală nu a progresat



au primit radioterapie (RT) conform ghidurilor în vigoare timp de 7 săptămâni (TPF/RT). Pacienților din brațul de tratament comparativ li s-a administrat cisplatină (P) 100 mg/m<sup>2</sup> urmat de 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de 5 zile. Această schemă de tratament a fost administrată la fiecare trei săptămâni timp de 4 cicluri în cazul în care cel puțin un răspuns minor ( $\geq 25\%$  reducere în dimensiunea tumorii măsurată bidimensional) a fost observat după 2 cicluri. La sfârșitul chimioterapiei, într-un interval minim de 4 săptămâni și într-un interval maxim de 7 săptămâni, pacienții a căror boală nu a progresat au primit radioterapie (RT) conform ghidurilor în vigoare timp de 7 săptămâni (TPF/RT). Radioterapia locoregională s-a efectuat în formă convențională (1,8 Gy - 2,0 Gy o dată pe zi, 5 zile pe săptămână cu o doză totală de 66 până la 70 Gy) sau în regim accelerat/hiperfracționat (de două ori pe zi, cu un interval de minim 6 ore între ședințe, timp de 5 zile pe săptămână). Pentru formele de radioterapie accelerată s-a recomandat o doză totală de 70 Gy, iar pentru formele de radioterapie hiperfracționată, 74 Gy. Rezecția chirurgicală a fost permisă după chimioterapie, înainte și după radioterapie. Pacienții din brațul de tratament TPF au primit profilaxie antibiotică cu ciprofloxacina 500 mg de două ori pe zi, oral, timp de 10 zile începând din a 5-a zi a fiecărui ciclu sau un echivalent. Obiectivul final principal în acest studiu, supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP), a fost semnificativ mai mare în brațul de tratament cu TPF comparativ cu PF,  $p = 0,0042$  (SFP mediană: 11,4 luni față de 8,3 luni) cu un timp de supraveghere median global de 33,7 luni. De asemenea, supraviețuirea mediană globală a fost semnificativ mai mare în favoarea brațului TPF comparativ cu PF (SG mediană: 18,6 luni față de 14,5 luni) cu o scădere a mortalității de 28%,  $p = 0,0128$ . Rezultatele în ceea ce privește eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos:

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

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

Un risc relativ sub 1 favorizează docetaxel + cisplatină + 5-FU

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

\*\* Test log-rank

\*\*\* Test chi-pătrat

*Parametrii calității vieții*

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

### *Parametrii de beneficiu clinic*

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

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

- **Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)**

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

Pacienții din ambele brațe de tratament au primit CRT timp de 7 săptămâni după chimioterapia de inducție cu un interval minim de 3 săptămâni și nu mai târziu de 8 săptămâni după începerea ultimului ciclu (ziua 22 până la ziua 56 ale ultimului ciclu). În timpul radioterapiei, s-a administrat carboplatină (ASC 1,5) în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, maxim 7 doze. Radioterapia a fost aplicată cu echipament de megavoltaj cu fracționare o dată pe zi (2 Gy pe zi, 5 zile pe săptămână, timp de 7 săptămâni, în doză totală de 70-72 Gy). Tratamentul chirurgical la nivelul localizării principale a bolii și/sau la nivelul gâtului a putut fi luat în considerare la orice moment după încheierea CRT. Toți pacienții din brațul cu docetaxel au primit antibioterapie profilactică. Criteriul final principal de evaluare a eficacității în acest studiu, supraviețuirea globală (SG) a fost semnificativ mai mare (test log-rank,  $p = 0,0058$ ) în cazul schemei de tratament cu docetaxel, comparativ cu PF (SG mediană 70,6 față de 30,1 luni respectiv), cu reducerea riscului de mortalitate cu 30% comparativ cu PF (risc relativ (RR) = 0,70, interval de încredere (ÎI) 95% = 0,54-0,90), cu timp median de urmărire general de 41,9 luni. Criteriul final secundar de evaluare a eficacității, SFP, a demonstrat o reducere a riscului de progresie a bolii sau de deces de 29% și o îmbunătățire a SFP median cu 22 luni (35,5 luni pentru TPF și 13,1 pentru PF). De asemenea, aceasta a fost semnificativă statistic pentru RR de 0,71; ÎI 95% 0,56 - 0,90; test log-rank  $p = 0,004$ . Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos:

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

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

Un risc relativ sub 1 favorizează docetaxel+cisplatină+fluorouracil

\* test log-rank neajustat

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

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

NA-nu se aplică

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Farmacocinetica docetaxelului a fost evaluată la pacienți cu cancer după administrarea a 20-115 mg/m<sup>2</sup> în studiile de fază I. Profilul cinetic al docetaxelului nu depinde de doză și corespunde unui model farmacocinetic tricompartimental, cu timpi de înjumătățire plasmatică pentru fazele  $\alpha$ ,  $\beta$  și  $\gamma$  (terminale) de 4 minute, 36 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/m<sup>2</sup>) la pacienți, dar pe un interval de timp mai lung (peste 22 de zile) a descoperit un timp de înjumătățire 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/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, s-a realizat o medie a concentrației plasmatice maxime de 3,7  $\mu$ g/ml, cu ASC de 4,6 ore• $\mu$ g/ml. Valorile medii ale clearance-ului total și volumului relativ de distribuție la starea de echilibru au fost 21 l/oră și m<sup>2</sup>, respectiv, 113 l. Variațiile interindividuale ale clearance-ului total au fost de aproximativ 50%. Docetaxelul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de peste 95%.

### Eliminare

Un studiu cu docetaxel marcat cu <sup>14</sup>C s-a efectuat la trei pacienți cu cancer. Docetaxelul a fost eliminat prin urină și fecale, după o metabolizare oxidativă mediată de citocromul P-450 la grupul esteric terțbutil, timp de 7 zile, excreția prin urină și fecale reprezentând aproximativ 6%, respectiv 75% din

doza administrată marcată radioactiv. Aproximativ 80% din radioactivitatea regăsită în fecale se excretă în primele 48 ore după perfuzia intravenoasă, sub forma unui metabolit principal inactiv, 3 metaboliți inactivi minori și foarte mici cantități de medicament neschimbat.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstă și sex*

Analiza farmacocinetică populațională s-a efectuat cu docetaxel la 577 pacienți. Parametrii farmacocinetici estimați prin model s-au apropiat de cei estimați în studiile de fază I. Farmacocinetica docetaxelului nu a depins de vârsta sau sexul pacientului.

#### *Insuficiență hepatică*

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

#### *Retenție de lichide*

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

### Tratament asociat

#### *Doxorubicină*

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

#### *Capecitabină*

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

#### *Cisplatină*

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

#### *Cisplatină și 5-fluorouracil*

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

#### *Prednison și dexametazonă*

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

#### *Prednison*

Nu s-a observat un efect al prednisonului asupra farmacocineticii docetaxelului.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Potențialul carcinogen al docetaxelului nu a fost studiat.

Docetaxelul a dovedit potențial genotoxic printr-un mecanism aneugen în studiile *in vitro* pe micronuclei și în testul aberațiilor cromozomiale efectuat pe celulele CHO-K1, precum și *in vivo* în testul micronucleilor la șoarece. Cu toate acestea, nu s-a dovedit mutagen în testul Ames și nici în

analiza de mutație genică CHO/HGPRT. Aceste rezultate sunt în concordanță cu activitatea farmacologică a docetaxelului.

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

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

### **6.2 Incompatibilități**

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

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Flaconul nedeschis

2 ani

#### După deschiderea flaconului

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări și trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

#### După introducerea în punga pentru perfuzie

Din punct de vedere microbiologic, reconstituirea/diluarea trebuie să aibă loc în condiții controlate și aseptice și medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Odată introdusă în punga pentru perfuzie conform recomandărilor, soluția perfuzabilă de docetaxel este stabilă, dacă este păstrată la temperaturi sub 25°C, timp de 6 ore. Aceasta trebuie utilizată în decurs de 6 ore (incluzând timpul alocat administrării perfuziei intravenoase cu durata de o oră).

În plus, stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării soluției perfuzabile, preparată conform recomandărilor, a fost demonstrată pentru păstrarea în pungi care nu conțin PVC, pentru o perioadă de până la 48 de ore, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din sticlă incoloră tip I cu capacitatea de 6 ml, prevăzut cu dop din cauciuc flurotec și o capsă detașabilă din aluminiu, de culoare albastră, conținând 4 ml concentrat.

Fiecare cutie conține un flacon.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

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

Dacă DOCETAXEL KABI concentrat sau soluție perfuzabilă, ajunge în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun. Dacă DOCETAXEL KABI concentrat sau soluție perfuzabilă, ajunge în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu multă apă.

#### Prepararea pentru administrare intravenoasă

##### Prepararea soluției perfuzabile

**NU UTILIZAȚI alt medicament care conține docetaxel, constând în 2 flacoane (concentrat și solvent) împreună cu acest medicament (DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, care conține numai 1 flacon).**

**DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă NU necesită diluare prealabilă cu un solvent și este pregătit pentru a fi adăugat în soluția perfuzabilă.**

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări și trebuie utilizat imediat după deschidere.

Dacă flacoanele sunt păstrate la frigider, numărul necesar de cutii de DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie păstrate timp de 5 minute la temperaturi sub 25°C. Poate fi necesar mai mult de un flacon de DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru a obține doza necesară pentru pacient. Extrageți printr-o tehnică aseptică doza necesară de DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă, utilizând o seringă calibrată.

**Concentrația de docetaxel din DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml este de 20 mg/ml.**

Volumul necesar de DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie injectat printr-o singură injecție (o singură perforare) într-o pungă sau într-un flacon pentru perfuzie, fiecare cu capacitatea de 250 ml, care conține fie soluție perfuzabilă de glucoză (5%), fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Dacă este necesară o doză de docetaxel mai mare de 190 mg, se utilizează un volum mai mare de soluție vehicul, astfel încât să nu se depășească concentrația de docetaxel de 0,74 mg/ml soluție perfuzabilă.

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

Soluția din punga pentru perfuzie trebuie utilizată în decurs de 6 ore, la temperaturi sub 25°C, incluzând perfuzia intravenoasă cu durată de o oră administrată pacientului.

Similar tuturor medicamentelor pentru administrare parenterală, soluția perfuzabilă de DOCETAXEL KABI trebuie verificată vizual înainte de utilizare, iar soluțiile care conțin precipitat trebuie aruncate.

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

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,

61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/770/001

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări – 22 mai 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației – 23 februarie 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare ml de concentrat conține docetaxel anhidru 20 mg.

Un flacon a 6 ml concentrat conține docetaxel 120 mg.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon cu concentrat conține etanol anhidru 3 ml (2,37 g).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Concentratul este o soluție limpede, incoloră până la galben-pal.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

#### Neoplasm mamar

DOCETAXEL KABI este indicat, în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă, pentru tratamentul adjuvant al pacientelor cu:

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

Pentru pacientele cu neoplasm mamar operabil, cu ganglioni limfatici negativi, tratamentul adjuvant trebuie limitat la pacientele care pot beneficia de chimioterapie, în conformitate cu criteriile stabilite la nivel internațional pentru tratamentul de primă intenție al cancerului de sân precoce (vezi pct. 5.1). DOCETAXEL KABI este indicat, în asociere cu doxorubicină, pentru tratamentul pacientelor cu neoplasm mamar avansat local sau metastazat, care nu au primit anterior tratament citotoxic pentru această afecțiune.

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

DOCETAXEL KABI este indicat, în asociere cu trastuzumab, pentru tratamentul pacientelor cu neoplasm mamar metastazat ale căror tumori exprimă în exces HER2 și care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

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



### Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

DOCETAXEL KABI este indicat pentru tratamentul pacienților cu neoplasm bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat local sau metastazat, după eșecul chimioterapiei anterioare.

DOCETAXEL KABI este indicat, în asociere cu cisplatină, pentru tratamentul pacienților cu neoplasm bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezecabil, avansat local sau metastazat, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune.

### **Neoplasm de prostată**

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

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

### **Neoplasm al capului și gâtului**

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

## **4.2 Doze și mod de administrare**

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

### Doze

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

Pentru neoplasmul de prostată metastazat, rezistent la castrare, datorită utilizării concomitente de prednison sau prednisolon, regimul de premedicație recomandat este cu dexametazonă pe cale orală, 8 mg, cu 12 ore, 3 ore și 1 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 reducerea riscului de hemotoxicitate.

Docetaxelul se administrează în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, o dată la 3 săptămâni.

### Neoplasm mamar

Pentru tratamentul adjuvant al neoplasmului mamar operabil, cu și fără interesare ganglionară, doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup>, administrată la o oră după administrarea de doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup> și ciclofosamidă 500 mg/m<sup>2</sup>, o dată la 3 săptămâni, timp de 6 cicluri (schema de tratament TAC) (Vezi, de asemenea, “Ajustarea dozelor în timpul tratamentului”). Pentru tratamentul

pacientelor cu neoplasm mamar avansat local sau metastazat, doza recomandată de docetaxel în monoterapie este de 100 mg/m<sup>2</sup>. Pentru tratamentul de primă linie, docetaxelul în doză de 75 mg/m<sup>2</sup> se asociază cu doxorubicină (50 mg/m<sup>2</sup>).

Doza de docetaxel recomandată în asociere cu trastuzumab este de 100 mg/m<sup>2</sup>, o dată la trei săptămâni, cu trastuzumab administrat săptămânal. În studiul pivot, perfuzia intravenoasă inițială cu docetaxel a început în ziua imediat următoare primei doze de trastuzumab. Dozele următoare de docetaxel au fost administrate imediat după terminarea perfuziei intravenoase cu trastuzumab, dacă doza precedentă de trastuzumab a fost bine tolerată. Pentru informații privind doza și modul de administrare ale trastuzumabului, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab.

În asociere cu capecitabină, doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup>, o dată la trei săptămâni și capecitabină în doză de 1250 mg/m<sup>2</sup>, de două ori pe zi (în interval de 30 minute după masă), timp de 2 săptămâni, urmate de 1 săptămână pauză. Pentru calculul dozei de capecitabină în funcție de suprafața corporală, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.

#### Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

La pacienții cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, netratați anterior cu chimioterapie, regimul de doze recomandat este docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, urmat imediat de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup>, timp de 30-60 minute. Pentru tratamentul după eșec al chimioterapiei anterioare cu compuși pe bază de platină, doza recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie.

#### Neoplasm de prostată

##### *Cancer de prostată metastazat, rezistent la castrare*

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup>. Se administrează continuu prednison sau prednisolon 5 mg de două ori pe zi, pe cale orală (vezi pct. 5.1).

##### *Cancer de prostată metastazat, hormono-sensibil*

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 până la 3 ore (ambele numai în prima zi), urmate de 5-fluorouracil 750 mg/m<sup>2</sup> pe zi, administrat în perfuzie intravenoasă continuă cu durata de 24 ore, timp de 5 zile, începând de la sfârșitul perfuziei intravenoase cu cisplatină. Tratamentul se repetă o dată la trei săptămâni. Pacienții trebuie să primească premedicație cu antiemetice și hidratare adecvată pentru administrarea cisplatinei. Trebuie să se utilizeze profilactic G-CSF pentru reducerea riscului de hemotoxicitate (vezi, de asemenea, "Ajustarea dozelor în timpul tratamentului").

#### Neoplasm al capului și gâtului

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

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)  
Pentru tratamentul de inducție al carcinomului cu celule scuamoase, avansat local, inoperabil, al capului și gâtului (CCSCG), doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> timp de 1 oră, în prima zi, urmate de 5-fluorouracil în perfuzie intravenoasă continuă cu 750 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de cinci zile. Acest regim terapeutic se administrează la fiecare 3 săptămâni, timp de 4 cicluri. După chimioterapie, pacienții trebuie să urmeze radioterapie.
- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)  
Pentru tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase, avansat local (tehnic nerezecabil, tratament chirurgical puțin probabil și ținând păstrarea organului), al

capului și gâtului (CCSCG), doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră în ziua 1, urmată de cisplatină 100 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup> 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 neutrofilelor este  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>.

La pacienții care în timpul tratamentului cu docetaxel au avut neutropenie febrilă, număr de neutrofile  $< 500$  celule/mm<sup>3</sup> timp de mai mult de o săptămână, reacții cutanate severe sau cumulative sau neuropatie periferică severă, doza de docetaxel trebuie redusă de la 100 mg/m<sup>2</sup> la 75 mg/m<sup>2</sup> și/sau de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacții la doza de 60 mg/m<sup>2</sup>, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

#### Tratament adjuvant pentru neoplasmul mamar

Trebuie luată în considerare profilaxia primară cu G-CSF la pacienții la care se administrează tratament adjuvant cu docetaxel, doxorubicină și ciclofosfamidă (TAC) pentru neoplasm mamar. La pacienții care prezintă neutropenie febrilă și/sau infecție neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă la 60 mg/m<sup>2</sup> în toate ciclurile următoare (vezi pct. 4.4 și 4.8). La pacienții care au stomatită de gradul 3 sau 4, trebuie redusă doza de docetaxel la 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### În asociere cu cisplatină

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

#### În asociere cu capecitabină

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

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

#### În asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

Dacă în pofida utilizării de G-CSF survine un episod de neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Dacă survin episoade ulterioare de neutropenie complicată, doza de docetaxel trebuie redusă de la 60 la 45 mg/m<sup>2</sup>. În caz de trombocitopenie de grad 4, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacienții nu trebuie rețrați cu cicluri ulterioare de docetaxel până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare  $> 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele la o valoare  $> 100000$  celule/mm<sup>3</sup>. Dacă aceste fenomene toxice persistă, tratamentul se întrerupe definitiv (vezi pct. 4.4).

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

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

Pentru ajustarea dozelor de cisplatină și 5-FU, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

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

#### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți cu insuficiență hepatică

Pe baza datelor de farmacocinetică obținute după administrarea de docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienții cu bilirubinemie > LSVN și/sau ALT și AST > 3,5 ori LSVN, asociată cu valori ale fosfatazei alcaline > 6 ori LSVN, nu se pot face recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul se va administra numai dacă este strict indicat.

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

##### Copii și adolescenți

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

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

##### Vârstnici

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, nu există instrucțiuni speciale privind administrarea la vârstnici. În cazul asocierii cu capecitabină, la pacienții cu vârsta de 60 ani și peste, se recomandă o reducere a 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.

Pacienți care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile  $< 1500$  celule/mm<sup>3</sup>.

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

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

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul neoplasmului mamar și al neoplasmului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, o premedicație cu un glucocorticoid pe cale orală, cum este dexametazonă 16 mg pe zi (de exemplu 8 mg de 2 ori pe zi) timp de 3 zile, începând cu o zi înainte de administrarea docetaxelului, în absența contraindicațiilor corticoterapiei, poate reduce incidența și severitatea retenției de lichide, precum și severitatea reacțiilor de hipersensibilitate. În cazul neoplasmului de prostată, premedicația constă în administrarea de dexametazonă 8 mg, oral, cu 12 ore, 3 ore și 1 oră înainte de administrarea perfuziei intravenoase cu docetaxel (vezi pct. 4.2).

#### Hematologie

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

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

La pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (TCF), la cei care au primit G-CSF profilactic, neutropenia febrilă și infecția neutropenică au apărut cu frecvență mai mică. Pacienților tratați cu TCF trebuie să li se administreze profilactic G-CSF pentru reducerea riscului de neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică). Pacienții cărora li se administrează 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 de sân pentru a reduce riscul de neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică). Pacienții la care se administrează TAC trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.2 și 4.8).

#### Reacții gastro-intestinale

Se recomandă prudență în cazul pacienților cu neutropenie, mai ales la cei la care există risc de apariție a complicațiilor gastro-intestinale. 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 gastro-intestinală (vezi pct. 4.2, 4.4 Hematologie și 4.8).

#### Reacții de hipersensibilitate

Pacienții trebuie supravegheați cu atenție pentru apariția reacțiilor de hipersensibilitate, îndeosebi în timpul primei și celei de-a doua perfuzii intravenoase. Reacțiile de hipersensibilitate pot să apară în decurs de câteva minute după începerea perfuziei intravenoase cu docetaxel, de aceea trebuie să fie disponibile mijloace de tratament al hipotensiunii arteriale și bronhospasmului. În cazul în care apar reacții de hipersensibilitate, simptomele minore, cum sunt hiperemia facială tranzitorie sau reacțiile cutanate localizate, nu necesită întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, reacțiile severe, cum sunt hipotensiunea arterială severă, bronhospasmul sau erupțiile cutanate tranzitorii/eritemul generalizate, necesită întreruperea imediată și definitivă a docetaxelului și instituirea tratamentului adecvat. Pacienții care au avut reacții severe de hipersensibilitate nu mai trebuie tratați cu docetaxel. Pacienții care au prezentat anterior o reacție de hipersensibilitate la paclitaxel pot prezenta riscul de a dezvolta o reacție de hipersensibilitate la docetaxel, inclusiv o reacție de hipersensibilitate mai severă. 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 tălpilor) cu edem, urmat de descumare. S-au raportat simptome severe cum sunt erupții cutanate urmate de descumare, care au dus la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu docetaxel (vezi pct. 4.2).

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 trebuie 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 supravegheați cu atenție.

### Tulburări respiratorii

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

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

### Pacienți cu insuficiență hepatică

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

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

În studiul clinic pivot, în care s-a asociat cisplatină și 5-fluorouracil pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric, au fost excluși pacienții cu ALT și/sau AST > 1,5 × LSVN, asociat cu fosfatază alcalină > 2,5 × LSVN și bilirubină > 1 × LSVN; pentru acești pacienți, nu se pot face recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul se va administra numai dacă este strict indicat.

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

#### Pacienți cu insuficiență renală

Nu există date disponibile cu privire la pacienții cu funcție renală sever afectată, tratați cu docetaxel.

#### Sistem nervos

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

#### Toxicitate cardiacă

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

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

Aritmia ventriculară, inclusiv tahicardia ventriculară (uneori letală), a fost raportată la pacienți care au fost tratați cu docetaxel în scheme de tratament ce includeau doxorubicină, 5-fluorouracil și/sau ciclofosfamidă (vezi pct. 4.8).

Se recomandă evaluarea 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, sunt recomandate 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 4 luni după încetarea tratamentului cu docetaxel (vezi pct. 4.6).

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

#### Precauții suplimentare pentru utilizare în tratamentul adjuvant al cancerului de sân

##### Neutropenia complicată

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

##### Reacții gastro-intestinale

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

##### Insuficiența cardiacă congestivă (ICC)

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

##### Pacienți cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi

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

##### Vârșnici

##### Precauții de utilizare în tratamentul adjuvant al cancerului mamar

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

##### Precauții de utilizare în cancerul de prostată rezistent la castrare

Într-un studiu privind cancerul de prostată (TAX 327), din 333 pacienți tratați cu docetaxel, o dată la trei săptămâni, 209 pacienți aveau 65 ani sau peste și 68 pacienți aveau peste 75 ani. La pacienții tratați cu docetaxel o dată la trei săptămâni, incidența modificărilor unghiale atribuite tratamentului a fost cu  $\geq 10\%$  mai mare la pacienții în vârstă de 65 ani sau peste, comparativ cu pacienții mai tineri. Incidența febrei, diareei, anorexiei și edemului periferic atribuite tratamentului a fost cu  $\geq 10\%$  mai mare la pacienții în vârstă de 75 ani sau peste, față de cei sub 65 ani.

##### 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  $\geq 65$  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 studiul privind cancerul gastric, dintre 300 pacienți (221 pacienți în partea de fază III a studiului și 79 pacienți în partea de fază II a studiului) tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil, 74 erau în vârstă de 65 ani sau peste și 4 pacienți erau în vârstă de 75 ani sau peste. Incidența evenimentelor adverse grave a fost mai mare la persoanele vârstnice, comparativ cu pacienții mai tineri. Incidența următoarelor evenimente adverse (de toate gradele): letargie, stomatită, infecție



neutropenică, a fost cu  $\geq 10\%$  mai mare la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste comparativ cu pacienții mai tineri.

Persoanele vârstnice tratate cu TCF trebuie supravegheate cu atenție.

## Excipienți

Acest medicament conține 2,37 g de alcool (etanol) per fiecare 6 ml, echivalent cu 39,5% m/v. Cantitatea dintr-o doză de 9 ml este echivalentă cu 88,9 ml bere sau 35,6 ml vin.

Are efecte nocive asupra persoanelor care suferă de alcoolism.

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

Deoarece acest medicament este administrat de regulă lent, într-o perioadă de o oră, efectele determinate de alcool pot fi mai scăzute.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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.

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

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

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

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

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

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### 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 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 docetaxelului la femeile gravide. Docetaxelul s-a dovedit atât embriotoxic, cât și fetotoxic la iepure și șobolan. Asemenea altor medicamente citotoxice, docetaxelul poate determina efecte nocive asupra fătului, dacă este administrat femeilor gravide. De aceea, docetaxelul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care prezintă indicație fermă.

### Alăptarea

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

### Fertilitatea

Studiile la animale au arătat că docetaxelul poate afecta fertilitatea la bărbați (vezi pct. 5.3). Prin urmare, bărbații tratați cu docetaxel trebuie să ceară sfatul privind oportunitatea conservării spermei înainte de tratament.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cantitatea de alcool din acest medicament și reacțiile adverse ale medicamentului pot afecta negativ capacitatea de a conduce vehicule sau 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

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

- 1312 și 121 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în monoterapie 100 mg/m<sup>2</sup>, respectiv 75 mg/m<sup>2</sup>.
- 258 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu doxorubicină.
- 406 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu cisplatină.
- 92 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu trastuzumab.
- 255 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu capecitabină.
- 332 pacienți (TAX327) cărora li 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) cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă (sunt prezentate evenimentele adverse semnificative clinic, atribuite tratamentului).
- 300 pacienți cu adenocarcinom gastric (221 pacienți în partea de fază III a studiului și 79 pacienți în partea de fază II) cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (sunt prezentate evenimentele adverse semnificative clinic, atribuite tratamentului).
- 174 și 251 pacienți cu neoplasm al capului și gâtului cărora li 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 au fost descrise utilizând criteriile uzuale de toxicitate ale NCI (gradul 3 = G3; gradul 3-4 = G3/4; gradul 4 = G4), termenii COSTART și MedDRA. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Cele mai frecvent raportate reacții adverse ale docetaxel în monoterapie sunt: neutropenie (care a fost reversibilă și nu a fost cumulativă; durata mediană de atingere a valorii minime a fost de 7 zile, iar durata mediană a neutropeniei severe ( $< 500$  celule/mm<sup>3</sup>) 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 (de orice grad) raportate cu o proporție  $\geq 10\%$ . Față de docetaxel în monoterapie, în brațul cu trastuzumab în asociere s-a observat o creștere a incidenței EAG (40% față de 31%) și a EA de grad 4 (34% față de 23%).

Pentru asocierea cu capecitabină sunt prezentate cele mai frecvente reacții adverse atribuite tratamentului ( $\geq 5\%$ ) raportate într-un studiu de fază III la pacienți cu neoplasm mamar cu eșec la tratamentul cu antraciclină (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 de criterii comune privind terminologia evenimentelor adverse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* 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 începerea perfuziei intravenoase cu docetaxel și au fost, de obicei, ușoare până la moderate. Cele mai frecvent raportate simptome au fost eritem facial tranzitoriu, erupții cutanate cu sau fără prurit, senzație de constricție toracică, durere lombară, dispnee și febră sau frisoane. Reacțiile severe au fost caracterizate prin hipotensiune arterială și/sau bronhospasm sau erupții cutanate tranzitorii/eritem generalizate (vezi pct. 4.4).

#### Tulburări ale sistemului nervos

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

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

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

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Reacțiile la nivelul locului de perfuzie au fost în general ușoare și au constat în hiperpigmentare, inflamație, eritem sau uscăciune a pielii, flebită sau extravazare și ectazie venoasă. Retenția de lichide include evenimente ca edem periferic și, mai puțin frecvent, efuziune pleurală, efuziune pericardică, ascită și creștere în greutate. Edemul periferic debutează de obicei la extremitățile declive și poate deveni generalizat, cu o creștere în greutate de 3 kg sau peste. Retenția de lichide este cumulativă ca incidență și severitate (vezi pct. 4.4).

### Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 5,7%; incluzând sepsis și pneumonie, letale în 1,7%)	Infecții asociate cu neutropenie G4 (G3/4: 4,6%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 76,4%); Anemie (G3/4: 8,9%); Neutropenie febrilă	Trombocitopenie (G4: 0,2%)	
Tulburări ale sistemului imunitar	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		Aritmie (G3/4: 0,7%)	Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială; Hipertensiune arterială; Hemoragii	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee (severă: 2,7%)		
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită (G3/4: 5,3%); Diaree (G3/4: 4%); Greață (G3/4: 4%); Vărsături (G3/4: 3%)	Constipație (severă: 0,2%); Durere abdominală (severă: 1%); Hemoragie gastro-intestinală (severă:	Esofagită (severă: 0,4%)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
		0,3%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Reacție cutanată (G3/4: 5,9%); Afectări unghiale (severe: 2,6%)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (severă: 1,4%)	Artralgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Retenție de lichide (severă: 6,5%); Astenie (severă: 11,2%); Durere	Reacție la locul perfuziei intravenoase; Durere toracică de etiologie non-cardiacă (severă: 0,4%)	
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (< 5%); Creșterea fosfatazei alcaline serice G3/4 (< 4%); Creșterea AST de G3/4 (< 3%); Creșterea ALT de G3/4 (< 2%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie

#### *Tulburări hematologice și limfatice*

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

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

Sunt disponibile date privind reversibilitatea la 35,3% din pacienți la care a apărut neurotoxicitate după tratamentul cu docetaxel administrat în doză de 100 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie. Aceste evenimente au fost reversibile spontan în decurs de 3 luni.

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

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

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Doza mediană cumulativă la întreruperea definitivă a tratamentului a fost peste 1000 mg/m<sup>2</sup>, iar perioada mediană de reversibilitate a retenției de lichide a fost de 16,4 săptămâni (interval de 0 până la 42 săptămâni). Debutul retenției moderate și severe este întârziat (doza mediană cumulativă: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) la pacienții cu premedicație comparativ cu pacienții fără premedicație (doza mediană cumulativă: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); cu toate acestea, a fost raportată la câțiva pacienți în timpul primelor cicluri de tratament.

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 5%)	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
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		Aritmie (fără a fi severă)
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 3,3%); Stomatită (G3/4: 1,7%); Vărsături (G3/4: 0,8%); Diaree (G3/4: 1,7%)	Constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Reacție cutanată (G3/4: 0,8%)	Afecțiuni unghiale (severe: 0,8%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (severă: 12,4%); Retenție de lichide (severă: 0,8%); Durere	
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (<2%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI  
75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu doxorubicină

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 7,8%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 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 (G3/4: 0,4%)	
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă; Aritmie (fără a fi severă)	
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 5%); Stomatită (G3/4: 7,8%);		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
	Diaree (G3/4: 6,2%); Vărsături (G3/4: 5%); Constipație		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Afectări unghiale (severe: 0,4%); Reacție cutanată (fără a fi severă)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (severă: 8,1%); Retenție de lichide (severă: 1,2%); Durere	Reacție la locul perfuziei intravenoase	
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (< 2,5 %); Creșterea fosfatazei alcaline serice G3/4 (< 2,5 %)	Creșterea AST de G3/4 (1 %); Creșterea ALT de G3/4 (< 1 %)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 5,7%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 51,5%); Anemie (G3/4: 6,9%); Trombocitopenie (G4: 0,5%)	Neutropenie febrilă	
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (G3/4: 2,5%)		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		
Tulburări ale sistemului nevros	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:		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
	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 ALT de G3/4 (1,3%)	Creșterea AST de G3/4 (0,5%); Creșterea fosfatazei alcaline serice de G3/4 (0,3%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu trastuzumab

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 32%); Neutropenie febrilă (include neutropenia asociată cu febră și utilizare de antibiotice) sau sepsis neutropenic	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	
Tulburări psihice	Insomnie	
Tulburări ale sistemului nervos	Parestezie; Cefalee; Disgeuzie; Hipoestezie	
Tulburări oculare	Hipersecreție lacrimală; Conjunctivită	
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Limfedem	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis; Durere faringolaringiană; Nazofaringită; Dispnee; Tuse; Rinoree	
Tulburări gastro-intestinale	Greață; Diaree; Vărsături; Constipație; Stomatită; Dispepsie; Durere abdominală	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Eritem; Eruptii cutanate tranzitorii; Afectări unghiale	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie; Artralgie; Durere la nivelul extremităților; Durere osoasă; Durere lombară	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie; Edem periferic; Febră; Fatigabilitate; Inflamație a mucoaselor; Durere; Manifestări asemănătoare gripei; Durere toracică; Frisoane	Letargie
Investigații diagnostice	Creștere în greutate	



Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu trastuzumab

*Tulburări hematologice și limfatice*

Foarte frecvente: Toxicitatea hematologică a fost crescută la pacienții cărora li 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/m<sup>2</sup> este cunoscut că determină neutropenie la 97% dintre pacienți, dintre care, 76% de grad 4, pe baza valorilor minime ale numărului de celule. Incidența neutropeniei febrile/sepsisului neutropenic a fost, de asemenea, crescută la pacienții tratați cu Herceptin plus docetaxel (23% față de 17% la pacienții tratați cu docetaxel în monoterapie).

*Tulburări cardiace*

Insuficiența cardiacă simptomatică a fost raportată la 2,2% dintre pacienții tratați cu docetaxel plus trastuzumab comparativ cu 0% pacienți la care s-a administrat docetaxel în monoterapie. În brațul de tratament cu docetaxel plus trastuzumab, la 64% dintre pacienți se administrase anterior o antraciclină ca tratament adjuvant, comparativ cu 55% în brațul de tratament cu docetaxel în monoterapie.

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu capecitabină

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări		Candidoză orală (G3/4: <1%)
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 63%); 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 faringolaringiană (G3/4: 2%)	Dispnee (G3/4: 1%); Tuse (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4: <1%)
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită (G3/4: 18%); Diaree (G3/4: 14%); Greață (G3/4: 6%); Vărsături (G3/4: 4%); Constipație (G3/4: 1%); Durere abdominală (G3/4: 2%); Dispepsie	Durere în abdomenul superior; Xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Sindrom mână/picior (G3/4: 24%); Alopecie (G3/4: 6%); Afectări unghiale (G3/4: 2%)	Dermatită; Erupții cutanate eritematoase (G3/4: <1%); Decolorare unghială; Onicoliză (G3/4: 1%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 2%); Artralgie (G3/4: 1%)	Durere la nivelul extremităților (G3/4: <1%); Durere lombară (G3/4: 1%);
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (G3/4: 3%); Febră (G3/4: 1%); Fatigabilitate/slăbiciune (G3/4: 5%); Edem periferic (G3/4: 1%);	Letargie; Durere

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Investigații diagnostice		Scădere în greutate; Creșterea bilirubinemiei G3/4 (9%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul de prostată metastazat, rezistent la castrare, la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu prednison sau prednisolon

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 3,3%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 32%); Anemie (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenie (G3/4: 0,6%); Neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (G3/4: 0,6%)
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 0,6%)	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă periferică (G3/4: 1,2%); Disgeuzie (G3/4: 0%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 0%)
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală (G3/4: 0,6%)
Tulburări cardiace		Disfuncție ventriculară stangă (G3/4: 0,3%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Epistaxis (G3/4: 0%); Dispnee (G3/4: 0,6%); Tuse (G3/4: 0%)
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 2,4%); Diaree (G3/4: 1,2%); Stomatită/Faringită (G3/4: 0,9%); Vărsături (G3/4: 1,2%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Afectări unghiale (fără a fi severe)	Erupții cutanate exfoliative (G3/4: 0,3%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie (G3/4: 0,3%); Mialgie (G3/4: 0,3%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	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, la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu prednison sau prednisolon și TDA (studiul STAMPEDE)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3-4: 12 %) Anemie Neutropenie febrilă (G3-4: 15%)	
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (G3-4: 1%)
Tulburări endocrine		Diabet (G3-4: 1%)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie
Tulburări psihice	Insomnie (G3: 1%)	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică (≥G3: 2%) <sup>a</sup> Cefalee	Amețeli
Tulburări oculare		Vedere încețoșată
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%) <sup>a</sup> 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%)

<sup>a</sup> Provenite din studiul GETUG AFU15

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute la administrarea tratamentului adjuvant cu DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă la pacienți cu neoplasm mamar cu ganglioni limfatici pozitivi (TAX 316) și ganglioni limfatici negativi (GEICAM 9805) - date cumulate

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 2,4 %); Infecție neutropenică (G3/4: 2,6%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie (G3/4: 3 %); Neutropenie (G3/4: 59,2%); Trombocitopenie (G3/4: 1,6%); Neutropenie febrilă (G3/4: NA)		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (G3/4: 0,6%)	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
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%)	Hipersecreție lacrimală (G3/4: < 0,1%)	
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 0,2%)	
Tulburări vasculare	Bufeuri (G3/4: 0,5%)	Hipotensiune arterială (G3/4: 0%); Flebită (G3/4: 0%)	Limfedem (G3/4: 0%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse (G3/4: 0%)	
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 5,0%); Stomatită (G3/4: 6,0%); Vărsături (G3/4: 4,2%); Diaree (G3/4: 3,4%); Constipație (G3/4: 0,5%)	Durere abdominală (G3/4: 0,4%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (persistentă: < 3%); Afecțiuni cutanate (G3/4: 0,6%); Afectări unghiale (G3/4: 0,4%)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 0,7%); Artralgie (G3/4: 0,2%)		
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Amenoree (G3/4: NA)		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (G3/4: 10,0%); Febră (G3/4: NA); Edem periferic (G3/4: 0,2%)		
Investigații diagnostice		Creștere în greutate (G3/4: 0%); Scădere în greutate (G3/4: 0,2%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute la administrarea tratamentului adjuvant cu DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă la pacienți cu neoplasm mamar cu ganglioni limfatici pozitivi (TAX 316) și ganglioni limfatici negativi (GEICAM 9805)

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

În studiul TAX316, neuropatia senzitivă periferică a debutat în timpul perioadei de tratament 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 finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 8 ani), neuropatia senzorială periferică a fost observată ca fiind 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 ce a debutat în timpul perioadei de tratament, a persistat în timpul perioadei de urmărire la 10 pacienți (1,9%) din brațul TAC și la 4

pacienți (0,8%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 10 ani și 5 luni), neuropatia senzorială periferică 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 cardiace*

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

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 finalul perioadei de urmărire (valoare mediană efectivă a timpului de urmărire de 10 ani și 5 luni), în brațul TAC niciun pacient nu a prezentat ICC și 1 pacient a decedat din cauza cardiomiopatiei dilatative, iar în brațul FAC, ICC a fost observată în evoluție la 1 pacient (0,2%).

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

În studiul TAX 316, persistența alopeciei pe parcursul perioadei de urmărire, după sfârșitul chimioterapiei, a fost raportată la 687 din 744 de pacienți (92,3%) tratați cu TAC și 645 din 736 de pacienți (87,6%) tratați cu FAC.

La sfârșitul perioadei de urmărire (mediana perioadei efective de urmărire de 8 ani), s-a observat că alopecia este în evoluție la 29 de pacienți (3,9%) tratați cu TAC și 16 pacienți (2,2%) tratați cu FAC. În studiul GEICAM 9805, alopecia care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat pe parcursul perioadei de urmărire a fost observată ca fiind în evoluție la 49 de pacienți (9,2%) din brațul TAC și la 35 de pacienți (6,7%) din brațul FAC. Alopecia legată de medicamentul de investigat a apărut sau s-a agravat în timpul perioadei de urmărire la 42 de pacienți (7,9%) din brațul TAC și la 30 de pacienți (5,8%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului 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 TAX316, amenoreea care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul perioadei de urmărire, după încheierea chimioterapiei, a fost raportată la 202 din 744 de paciente (27,2%) din brațul TAC și la 125 din 736 de paciente (17,0%) din brațul FAC. Amenoreea a fost observată ca fiind în evoluție la finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 8 ani) la 121 din 744 de paciente (16,3%) din brațul TAC și la 86 de paciente (11,7%) din brațul FAC.

În studiul GEICAM 9805, amenoreea care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul 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 finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 10 ani și 5 luni), amenoreea a fost observată ca fiind în evoluție 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 perioadei de tratament și a persistat în timpul perioadei de urmărire, după încheierea chimioterapiei, a fost observat la 119 din 744 de pacienți (16,0%) din brațul TAC și la 23 din 736 de pacienți (3,1%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană efectivă a timpului de urmărire de 8 ani), edemul periferic a fost în evoluție la 19 pacienți (2,6%) din brațul TAC și la 4 pacienți (0,5%) din brațul FAC.

În studiul TAX316, limfedemul care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul perioadei de urmărire, după încheierea chimioterapiei, a fost raportat la 11 din 744 de pacienți (1,5%) din brațul TAC și la 1 din 736 de pacienți (0,1%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană efectivă a timpului de urmărire de 8 ani), limfedemul a fost observat ca fiind în evoluție la 6 pacienți (0,8%) din brațul TAC și la 1 pacient (0,1%) din brațul FAC.

În studiul TAX316, astenia care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul perioadei de urmărire, după încheierea chimioterapiei, a fost raportată la 236 din 744 de pacienți (31,7%) din brațul TAC și la 180 din 736 de pacienți (24,5%) din brațul FAC. La finalul perioadei de

urmărire (valoare mediană efectivă a timpului de urmărire de 8 ani), astenia a fost observată ca fiind în evoluție la 29 de pacienți (3,9%) din brațul TAC și la 16 pacienți (2,2%) din brațul FAC.

În studiul GEICAM 9805, edemul periferic care a debutat în timpul perioadei de tratament, a persistat în timpul perioadei de urmărire la 4 pacienți (0,8%) din brațul TAC și la 2 pacienți (0,4%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 10 ani și 5 luni), niciun pacient (0%) din brațul TAC nu a prezentat edem periferic și s-a observat că 1 pacient (0,2%) din brațul FAC prezenta edem periferic în evoluție.

Limfedemul care a debutat în timpul perioadei de tratament, a persistat în timpul perioadei de urmărire la 5 pacienți (0,9%) din brațul TAC și la 2 pacienți (0,4%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire, limfedemul a fost observat ca fiind în evoluție la 4 pacienți (0,8%) din brațul TAC și la 1 pacient (0,2%) din brațul FAC.

Astenia care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul 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 finalul perioadei de urmărire, astenia a fost observată ca fiind în evoluție 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 studiul TAX 316, leucemia acută a fost raportată la 3 din 744 de pacienți (0,4%) tratați cu TAC și la 1 din 736 de pacienți (0,1%) tratați cu FAC. Un pacient (0,1%) din brațul TAC și 1 pacient (0,1%) din brațul FAC au decedat din cauza leucemiei mieloide acute în timpul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 8 ani). Sindromul mielodisplazic a fost raportat la 2 din 744 de pacienți (0,3%) tratați cu TAC și la 1 din 736 de pacienți (0,1%) tratați cu FAC.

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

#### *Complicații neutropenice*

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

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

	<b>Fără profilaxie primară cu G-CSF (n=111) n (%)</b>	<b>Cu profilaxie primară cu G-CSF (n=421) n (%)</b>
Neutropenie (grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropenie febrilă	28 (25,2)	23 (5,5)
Infecție neutropenică	14 (12,6)	21 (5,0)
Infecție neutropenică (grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în carcinomul gastric de tip adenocarcinom la administrarea  
DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecție neutropenică; Infecție (G3/4: 11,7%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie (G3/4: 20,9%); Neutropenie (G3/4: 83,2%); Trombocitopenie (G3/4: 8,8%); Neutropenie febrilă	
Tulburări ale sistemului imunitar	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%)	Amețeală (G3/4: 2,3%); Neuropatie motorie periferică (G3/4: 1,3%)
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală (G3/4: 0%)
Tulburări acustice și vestibulare		Tulburări ale auzului (G3/4: 0%)
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 1,0%)
Tulburări gastro-intestinale	Diaree (G3/4: 19,7%); Greață (G3/4: 16%); Stomatită (G3/4: 23,7%); Vărsături (G3/4: 14,3%)	Constipație (G3/4: 1,0%); Durere gastro-intestinală (G3/4: 1,0%); Esofagită/disfagie/odinofagie (G3/4: 0,7%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (G3/4: 4,0%)	Erupții cutanate pruriginoase (G3/4: 0,7%); Afectări unghiale (G3/4: 0,7%); Exfoliere cutanată (G3/4: 0%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 19,0%); Febră (G3/4: 2,3%); Retenție de lichide (severă/care amenință viața: 1%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în carcinomul gastric de tip adenocarcinom la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

*Tulburări hematologice și limfatice*

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

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul capului și gâtului la administrarea  
DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 6,3%); Infecție neutropenică		
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusive chisturi și polipi)		Durere 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 senzitivă (G3/4: 0,6%)	Amețea	
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; Xerodermie; Exfoliere cutanată (G3/4: 0,6%)	
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie (G3/4: 0,6%)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 3,4%); Pirexie (G3/4: 0,6%); Retenție de lichide; Edeme		
Investigații diagnostice		Creștere în greutate	



- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)

Baza de date MEdDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 3,6%)	Infecție neutropenică	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)		Durere de tip neoplazic (G3/4: 1,2%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 83,5%); Anaemie (G3/4: 12,4%); Trombocitopenie (G3/4: 4,0%); Neutropenie febrilă		
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 12,0%)		
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie/Parosmie (G3/4: 0,4%); Neuropatie periferică senzitivă (G3/4: 1,2%)	Amețeală (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 (G3/4: 12,0%); Constipație (G3/4: 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	Xerodermie; Exfoliere cutanată	
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie (G3/4: 0,4%)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 4,0%); Pirexie (G3/4: 3,6%); Retenție de lichide (G3/4: 1,2%); Edeme (G3/4: 1,2%)		
Investigații diagnostice	Scădere în greutate		Creștere în greutate

## Experiența după punerea pe piață

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

Au fost raportate (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*

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

### *Tulburări ale sistemului imunitar*

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

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate (frecvență necunoscută) în cazul utilizării de docetaxel, la pacienți care au prezentat anterior reacții de hipersensibilitate la utilizarea de paclitaxel.

### *Tulburări ale sistemului nervos*

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

### *Tulburări oculare*

Au fost raportate cazuri foarte rare de tulburări de vedere tranzitorii (flash-uri, fosfene, scotoame) care apar tipic în timpul perfuziei intravenoase a medicamentului și în asociere cu reacțiile de hipersensibilitate. Acestea au fost reversibile la întreruperea definitivă a perfuziei intravenoase. Au fost raportate cazuri rare de lăcrimare cu sau fără conjunctivită, în urma obstrucției canalului nazolacrimal, 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 pierderea auzului.

### *Tulburări cardiace*

Au fost raportate cazuri rare de infarct miocardic.

Aritmia ventriculară, inclusiv tahicardia ventriculară (frecvență necunoscută), uneori letală, a fost raportată la pacienți tratați cu docetaxel în scheme de tratament ce includeau doxorubicină, 5-fluorouracil și/sau ciclofosfamidă.

### *Tulburări vasculare*

Rar, au fost raportate evenimente tromboembolice venoase.

### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

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

### *Tulburări gastro-intestinale*

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

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

Au fost raportate cazuri rare de ileus și obstrucție intestinală.

### *Tulburări hepatobiliare*

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

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

La 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 și pustuloza exantematoasă acută generalizată (PEAG). La docetaxel au fost raportate modificări asemănătoare sclerodermiei, precedate, de obicei, de limfedem periferic. Au fost raportate cazuri de alopecie permanentă (frecvență necunoscută).

#### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

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

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Rar a fost raportată reactivarea fenomenelor post-iradiere.

Reactivarea reacțiilor de la nivelul locului de injectare (recurența reacțiilor cutanate la nivelul unui loc unde s-a produs anterior o extravazare, după administrarea de docetaxel într-un loc diferit) a fost observată la nivelul locului unde s-a produs anterior o extravazare (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 hipopotasemie, hipomagneziemie și hipocalcemie, acestea fiind de obicei asociate cu tulburări gastrointestinale și, în mod 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 prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, alcaloizi din plante și alte produse naturale, 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 o scădere marcată a tubulinei libere. Legarea docetaxelului de microtubuli nu modifică numărul de protofilamente.

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

## Efecte farmacodinamice

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

## Eficacitate și siguranță clinică

### Neoplasm mamar

*DOCETAXEL KABI în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă: tratament adjuvant*

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

Datele dintr-un studiu clinic multicentric deschis, randomizat, susțin utilizarea docetaxel pentru tratamentul adjuvant al pacientelor cu neoplasm mamar operabil cu ganglioni pozitivi și SPK  $\geq 80\%$ , cu vârste între 18 și 70 ani. După stratificarea în funcție de numărul de ganglioni limfatici pozitivi (1-3, 4+), 1491 paciente au fost distribuite randomizat pentru a li se administra fie docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> la 1 oră după doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup> și ciclofosfamidă 500 mg/m<sup>2</sup> (brațul TAC), fie doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup>, urmată de fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> și ciclofosfamidă 500 mg/m<sup>2</sup> (brațul FAC). Ambele regimuri s-au administrat o dată la 3 săptămâni, 6 cicluri. Docetaxel a fost administrat în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, iar toate celelalte medicamente au fost administrate intravenos *in bolus*, în ziua 1. G-CSF s-a administrat ca profilaxie secundară la pacientele care au avut neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție). Pacientele din brațul TAC au primit profilaxie antibiotică cu ciprofloxacina 500 mg oral, de două ori pe zi, timp de 10 zile, începând cu ziua 5 a fiecărui ciclu sau echivalent. În ambele brațe, după ultimul ciclu de chimioterapie, pacientele cu receptori estrogenici și/sau progesteronici pozitivi au primit tamoxifen 20 mg/zi, timp de până la 5 ani. Radioterapia adjuvantă a fost prescrisă în funcție de ghidurile în vigoare în instituțiile respective, la 69% din pacientele care au primit TAC și la 72% din pacientele care au primit FAC. Au fost realizate două analize interimare și o analiză finală. Prima analiză interimară a fost planificată la 3 ani după data la care s-a realizat jumătate din înrolarea în studiu. A doua analiză interimară a fost făcută după ce au fost înregistrate global 400 de evenimente SFB, ceea ce a condus la o perioadă de urmărire cu mediana de 55 de luni. Analiza finală a fost realizată atunci când toți pacienții au atins vizita din al 10-lea an de urmărire (cu excepția cazului în care au avut un eveniment SFB sau au fost pierduți din urmărire înainte de această vizită). Supraviețuirea fără semne de boală (SFB) a fost obiectivul principal de evaluare a eficacității, iar supraviețuirea globală (SG) a fost obiectivul secundar de evaluare a eficacității.

S-a realizat o analiză finală cu o perioadă de urmărire cu mediana efectivă de 96 luni. S-a demonstrat o supraviețuire fără semne de boală semnificativ mai mare la pacientele care au primit TAC, față de cele care au primit FAC. Incidența recăderilor după 10 ani a fost redusă la pacientele care au primit TAC, față de cele care au primit FAC (39% față de 45%), adică o reducere a riscului absolut cu 6% ( $p = 0,0043$ ). De asemenea, supraviețuirea globală după 10 ani a fost crescută semnificativ în cazul TAC, față de FAC (76% față de 69%), adică o reducere absolută a riscului de deces cu 7% ( $p = 0,002$ ).

Deoarece beneficiul observat la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost semnificativ statistic privind SFB și SG, raportul beneficiu/risc al TAC la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost demonstrat în întregime în cadrul analizei finale.

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

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

Subset de pacienți	Număr de pacienți	Supraviețuire fără semne de boală			Supraviețuire globală		
		Risc relativ*	ÎÎ 95%	p =	Risc relativ*	ÎÎ 95%	p =
<b>Nr. de ganglioni pozitivi</b>							
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 sub 1 indică faptul că TAC se asociază cu o mai mare supraviețuire fără boală și supraviețuire globală comparativ cu FAC.

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

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

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

După perioada de urmărire cu durată mediană de 77 luni, s-a demonstrat supraviețuirea fără boală semnificativ mai lungă pentru brațul TAC, comparativ cu brațul FAC. Pacientele tratate cu TAC au avut o reducere cu 32% a riscului de recidivă comparativ cu cele tratate cu FAC (risc relativ = 0,68,

Î 95% (0,49-0,93),  $p = 0,01$ ). După perioada de urmărire cu durata mediană de 10 ani și 5 luni, pacienții tratați cu TAC au prezentat o reducere cu 16,5% a riscului de recidivă, comparativ cu pacienții tratați cu FAC (risc relativ = 0,84, Î 95% (0,65-1,08),  $p=0,1646$ ). Datele privind SFB nu au fost semnificative statistic, dar s-au asociat totuși cu o tendință pozitivă în favoarea TAC.

După perioada de urmărire cu durata mediană de 77 luni, supraviețuirea globală (SG) a fost mai mare în brațul TAC, pacientele tratate cu TAC având o 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 durata mediană de 10 ani și 5 luni, pacienții tratați cu TAC au prezentat o reducere 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 neoplasm mamar cu ganglioni negativi  
(Analiză în intenție de tratament)

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

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

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

	TAC	FAC	Risc relativ (TAC/FAC)	
Subgrupuri	(n=539)	(n=521)	(ÎI 95%)	Valoare p
Întrunesc indicația relativă pentru chimioterapie <sup>a</sup>				
Nu	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Da	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicină și ciclofosfamidă

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicină și ciclofosfamidă

ÎI = interval de încredere; ER = receptor pentru estrogen

PR = receptor pentru progesteron

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

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

#### *DOCETAXEL KABI în monoterapie*

Două studii randomizate comparative de fază III, efectuate cu docetaxel în doză și regimul recomandat, de 100 mg/m<sup>2</sup> administrate o dată la 3 săptămâni, au inclus un total de 326 pacienți cu neoplasm mamar metastazat cu eșec la terapia cu agenți alchilanți, respectiv 392 pacienți cu neoplasm mamar metastazat cu eșec la terapia cu antraciline.

La pacienții cu eșec la terapia cu agenți alchilanți, docetaxelul (75 mg/m<sup>2</sup> o dată la 3 săptămâni) a fost comparat cu doxorubicina. Docetaxelul a crescut rata de răspuns (52% față de 37%, p = 0,01) și a scăzut timpul de răspuns (12 săptămâni față de 23 săptămâni, p = 0,007), fără a modifica timpul de supraviețuire globală (docetaxel 15 luni față de doxorubicină 14 luni, p = 0,38) sau timpul până la progresie (docetaxel 27 săptămâni față de doxorubicină 23 săptămâni, p = 0,54). Trei dintre pacienții tratați cu docetaxel (2%) au întrerupt definitiv tratamentul datorită retenției de lichide, în timp ce 15 pacienți tratați cu doxorubicină (9%) au întrerupt definitiv tratamentul datorită toxicității cardiace (3 cazuri de insuficiență cardiacă congestivă letală).

La pacienții cu eșec la terapia cu antraciline, docetaxelul a fost comparat cu asocierea mitomicină C și vinblastină (12 mg/m<sup>2</sup> o dată la 6 săptămâni și 6 mg/m<sup>2</sup> 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 globală (11 luni față de 9 luni, p = 0,01).

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

S-a efectuat un studiu 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 ar fi trebuit să includă o antracicină. Un total de 449 pacienți au fost distribuiți randomizat pentru a primi fie docetaxel în monoterapie 100 mg/m<sup>2</sup>, în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, fie paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, în perfuzie intravenoasă cu durată de 3 ore. Ambele regimuri au fost administrate o dată la 3 săptămâni.

Fără a influența obiectivul final principal sau rata de răspuns global (32% față de 25%, p = 0,10), docetaxelul a prelungit timpul median până la progresie (24,6 săptămâni față de 15,6 săptămâni; p < 0,01) și supraviețuirea mediană (15,3 luni față de 12,7 luni; p = 0,03).

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

### DOCETAXEL KABI în asociere cu doxorubicină

Un studiu amplu, randomizat, comparativ de fază III, care a cuprins 429 paciente cu neoplasm mamar metastazat netratat anterior, a fost realizat cu doxorubicină (50 mg/m<sup>2</sup>) în asociere cu docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) (brațul AT) comparativ cu doxorubicină (60 mg/m<sup>2</sup>) în asociere cu ciclofosfamidă (600 mg/m<sup>2</sup>) (brațul AC). Ambele regimuri s-au administrat în ziua 1 o dată la 3 săptămâni.

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

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

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

### DOCETAXEL KABI în asociere cu trastuzumab

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

Parametru	Docetaxel plus trastuzumab <sup>1</sup> n = 92	Docetaxel <sup>1</sup> n = 94
Rata de răspuns (ÎI 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata mediană a răspunsului (luni) (ÎI 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
TPP median (luni) (ÎI 95%)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Supraviețuirea mediană (luni) (ÎI 95%)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

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

<sup>1</sup> Set complet de analiză (în intenția de tratament)

<sup>2</sup> Supraviețuirea mediană estimată

### DOCETAXEL KABI în asociere cu capecitabină



Datele unui studiu controlat de fază III, multicentric, randomizat, susțin utilizarea docetaxel în asociere cu capecitabină în tratamentul pacienților cu neoplasm mamar avansat local sau metastazat, după eșecul terapiei citotoxice care a inclus o antraciclină. În acest studiu, 255 paciente au fost distribuite randomizat pentru tratament cu docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$  în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, la fiecare 3 săptămâni) și capecitabină ( $1250 \text{ mg/m}^2$  de două ori pe zi timp de 2 săptămâni, urmat de 1 săptămână pauză). 256 paciente au fost distribuite randomizat pentru tratament cu docetaxel în monoterapie ( $100 \text{ mg/m}^2$  în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, o dată la 3 săptămâni). Supraviețuirea a fost superioară în brațul docetaxel + capecitabină ( $p = 0,0126$ ). Supraviețuirea mediană a fost de 442 zile (docetaxel + capecitabină) față de 352 zile (docetaxel în monoterapie). Rata globală de răspuns obiectiv în toată populația distribuită randomizat (evaluarea investigatorului) a fost de 41,6% (docetaxel + capecitabină) față de 29,7% (docetaxel în monoterapie);  $p = 0,0058$ . Timpul până la progresia bolii a fost superior în brațul docetaxel + capecitabină ( $p < 0,0001$ ). Timpul median până la progresie a fost de 186 zile (docetaxel + capecitabină) față de 128 zile (docetaxel în monoterapie).

#### Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

##### *Pacienți tratați anterior cu chimioterapie, cu sau fără radioterapie*

Într-un studiu de fază III, care a cuprins pacienți tratați anterior, timpul până la progresia bolii (12,3 săptămâni față de 7 săptămâni) și supraviețuirea globală au fost semnificativ mai mari pentru docetaxel în doză de  $75 \text{ mg/m}^2$  comparativ cu Cea mai Bună Terapie de Susținere. Supraviețuirea la 1 an a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă în brațul cu docetaxel (40%) față de CBTS (16%). La pacienții tratați cu docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  s-a redus necesarul de analgezice opioide ( $p < 0,01$ ), analgezice non-opioide ( $p < 0,01$ ), alte medicamente pentru boală ( $p = 0,06$ ) și de radioterapie ( $p < 0,01$ ) comparativ cu CBTS.

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

##### *DOCETAXEL KABI în asociere cu derivați de platină la pacienții cărora nu li s-a administrat chimioterapie*

Într-un studiu de fază III, 1218 pacienți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici nerezecabil, stadiul IIIB sau IV, cu SPK de 70% sau peste și care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune, au fost distribuiți randomizat pentru docetaxel (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmat imediat de cisplatină (Cis)  $75 \text{ mg/m}^2$  timp de 30-60 minute, o dată la 3 săptămâni (TCis), docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră în asociere cu carboplatină (ASC 6 mg/ml și minut) timp de 30-60 minute o dată la 3 săptămâni, sau vinorelbină (V)  $25 \text{ mg/m}^2$  administrată în 6-10 minute în zilele 1, 8, 15, 22, urmată de cisplatină  $100 \text{ mg/m}^2$  administrată în zilele 1 ale ciclurilor o dată la 4 săptămâni (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analiză statistică
Supraviețuirea globală (Obiectivul final principal)			
Supraviețuirea mediană (luni)	11,3	10,1	Risc relativ: 1,122 [Î 97,2%: 0,937; 1,342]*
Supraviețuirea la 1 an (%)	46	41	Diferență de tratament: 5,4% [Î 95%: -1,1; 12,0]
Supraviețuirea la 2 ani (%)	21	14	Diferență de tratament: 6,2% [Î 95%: 0,2; 12,3]
Timpul median până la progresie (săptămâni):	22,0	23,0	Risc relativ: 1,032 [Î 95%: 0,876; 1,216]
Rata de răspuns global (%):	31,6	24,5	Diferență de tratament: 7,1% [Î 95%: 0,7; 13,5]

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

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

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

#### 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 într-un studiu de fază III, multicentric, randomizat (TAX 327). Un total de 1006 pacienți cu SPK  $\geq$  60 au fost distribuiți randomizat în următoarele grupuri:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, o dată la 3 săptămâni, 10 cicluri.
- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup>, administrat săptămânal în primele 5 săptămâni dintr-un ciclu de 6 săptămâni, 5 cicluri.
- Mitoxantronă 12 mg/m<sup>2</sup>, o dată la 3 săptămâni, 10 cicluri.

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

Pacienții cărora li s-a administrat docetaxel o dată la 3 săptămâni au demonstrat o supraviețuire globală semnificativ mai lungă decât cei tratați cu mitoxantronă. Prelungirea supraviețuirii observată în grupul care a primit docetaxel săptămânal, nu a fost semnificativă statistic față de grupul martor cu mitoxantronă. Obiectivele finale privind eficacitatea pentru brațul cu docetaxel față de brațul martor, sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Obiectiv final	Docetaxel o dată la 3 săptămâni	Docetaxel în fiecare săptămână	Mitoxantronă o dată la 3 săptămâni
Număr de pacienți	335	334	337
Supraviețuire mediană (luni)	18,9	17,4	16,5
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 <sup>†</sup> *	0,0094	0,3624	--

Obiectiv final	Docetaxel o dată la 3 săptămâni	Docetaxel în fiecare săptămână	Mitoxantronă o dată la 3 săptămâni
Număr de pacienți	291	282	300
Rata de răspuns a PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
Î 95%	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
valoare p*	0,0005	<0,0001	--
Număr de pacienți	153	154	157
Rata de răspuns a durerii (%)	34,6	31,2	21,7
Î 95%	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
valoare p*	0,0107	0,0798	--
Număr de pacienți	141	134	137
Rata de răspuns a tumorii (%)	12,1	8,2	6,6
Î 95%	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
valoare p*	0,1112	0,5853	--

† Test log-rank stratificat

\* Minim pentru semnificație statistic = 0,0175

\*\*PSA: Antigen specific prostatic

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

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

#### Cancer 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:

- Standardul de tratament + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, 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, 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 prostată metastazat, hormono-sensibil (STAMPEDE)

Criteriu final de evaluare	Docetaxel + standardul de tratament	Numai standardul de tratament
Număr de pacienți cu cancer de prostată metastazat	362	724
Valoarea mediană a supraviețuirii globale (luni) <b>ÎI 95%</b>	62 51-73	43 40-48
Risc relativ ajustat ÎI 95%		0,76 (0,62-0,92)
Valoarea p <sup>a</sup>		0,005
Supraviețuire fără eșecul tratamentului <sup>b</sup> Mediană (luni) ÎI 95%	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Risc relativ ajustat ÎI 95%		0,66 (0,57-0,76)
Valoarea p <sup>a</sup>		< 0,001

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 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 (ÎI) 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 evaluare	Docetaxel +TDA	Numai TDA
Număr de pacienți	397	393
Supraviețuirea globală mediană (luni)		
Toți pacienții	57,6	44,0
<b>Î 95%</b>	49,1-72,8	34,4-49,1
Risc relativ ajustat	0,61	--
<b>Î 95%</b>	(0,47-0,80)	--
Valoarea p <sup>a</sup>	0,0003	--
Supraviețuire fără progresia bolii		
Mediană (luni)	19,8	11,6
<b>Î 95%</b>	16,7-22,8	10,8-14,3
Risc relativ ajustat	0,60	--
<b>Î 95%</b>	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 <sup>a</sup> *	<0,0001	--
Răspunsul privind valoarea PSA** la 12 luni – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
Valoarea p <sup>a</sup> *	<0,0001	--
Perioada de timp până la instalarea cancerului de prostată rezistent la castrare <sup>b</sup>		
Mediană (luni)	20,2	11,7
<b>Î 95%</b>	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Risc relativ ajustat	0,61	--
<b>Î 95%</b>	(0,51-0,72)	--
Valoarea p <sup>a</sup> *	<0,0001	--
Perioada de timp până la progresia din punct de vedere clinic <sup>c</sup>		
Mediană (luni)	33,0	19,8
<b>Î 95%</b>	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Risc relativ ajustat	0,61	--
<b>Î 95%</b>	(0,50-0,75)	--
Valoarea p <sup>a</sup> *	<0,0001	--

<sup>a</sup> Variabile timp până la eveniment: test log-rank stratificat.

Variabile privind rata de răspuns: testul exact Fisher

\* valoarea p pentru scop descriptiv.

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

<sup>b</sup> Perioada de timp până la instalarea neoplasmului 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.

<sup>c</sup> 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 multicentric, deschis, randomizat, pentru a se evalua siguranța și eficacitatea docetaxel în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastro-esofagiene, care nu au primit chimioterapie anterioară pentru boala metastatică. Un total de 445 pacienți cu SPK > 70 au fost tratați fie cu docetaxel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> în ziua 1) în asociere cu cisplatină (C) (75 mg/m<sup>2</sup> în ziua 1) și 5-fluorouracil (F) (750 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de 5 zile) sau cisplatină (100 mg/m<sup>2</sup> în ziua 1) și 5-fluorouracil (1000 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de 5 zile). Durata unui ciclu de tratament a fost de 3 săptămâni pentru brațul TCF și de 4 săptămâni pentru brațul CF. Numărul median de cicluri administrate unui pacient a fost de 6 (interval de 1-16) pentru brațul TCF, comparativ cu 4 (interval de 1-12) pentru brațul CF. Timpul până la progresie (TPP) a fost obiectivul final principal. Reducerea riscului de progresie a fost de 32,1% și a fost asociat cu un TPP semnificativ mai lung (p = 0,0004) în favoarea brațului TCF. Supraviețuirea globală a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă (p = 0,0201) în favoarea brațului TCF, cu o reducere a riscului de mortalitate de 22,7%. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Eficacitatea docetaxelului în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric

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

\* Test log-rank nestratificat

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

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

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

Neoplasm al capului și gâtului

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)  
Siguranța și eficacitatea docetaxelului pentru tratamentul de inducție la pacienți cu carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului (CCSCG) au fost evaluate într-un studiu clinic de fază III, randomizat, deschis, multicentric (TAX 323). În acest studiu, 358 pacienți cu CCSCG avansat local, inoperabil cu status de performanță WHO 0 sau 1, au fost distribuiți randomizat într-unul dintre cele două brațe de tratament. Pacienților din brațul cu docetaxel li s-a administrat docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> urmat de cisplatină (P) 75 mg/m<sup>2</sup> urmată de 5-fluorouracil (F) 750 mg/m<sup>2</sup> pe zi în perfuzie intravenoasă continuă timp de 5 zile. Această schemă de tratament a fost administrată la fiecare trei săptămâni timp

de 4 cicluri în cazul în care cel puțin un răspuns minor ( $\geq 25\%$  reducere în dimensiunea tumorii măsurată bidimensional) a fost observat după 2 cicluri. La sfârșitul chimioterapiei, într-un interval minim de 4 săptămâni și într-un interval maxim de 7 săptămâni, pacienții a căror boală nu a progresat au primit radioterapie (RT) conform ghidurilor în vigoare timp de 7 săptămâni (TPF/RT). Pacienților din brațul de tratament comparativ li s-a administrat cisplatină (P) 100 mg/m<sup>2</sup> urmat de 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de 5 zile. Această schemă de tratament a fost administrată la fiecare trei săptămâni timp de 4 cicluri în cazul în care cel puțin un răspuns minor ( $\geq 25\%$  reducere în dimensiunea tumorii măsurată bidimensional) a fost observat după 2 cicluri. La sfârșitul chimioterapiei, într-un interval minim de 4 săptămâni și într-un interval maxim de 7 săptămâni, pacienții a căror boală nu a progresat au primit radioterapie (RT) conform ghidurilor în vigoare timp de 7 săptămâni (TPF/RT). Radioterapia locoregională s-a efectuat în formă convențională (1,8 Gy - 2,0 Gy o dată pe zi, 5 zile pe săptămână cu o doză totală de 66 până la 70 Gy) sau în regim accelerat/hiperfracționat (de două ori pe zi, cu un interval de minim 6 ore între ședințe, timp de 5 zile pe săptămână). Pentru formele de radioterapie accelerată s-a recomandat o doză totală de 70 Gy, iar pentru formele de radioterapie hiperfracționată, 74 Gy. Rezecția chirurgicală a fost permisă după chimioterapie, înainte și după radioterapie. Pacienții din brațul de tratament TPF au primit profilaxie antibiotică cu ciprofloxacina 500 mg de două ori pe zi, oral, timp de 10 zile începând din a 5-a zi a fiecărui ciclu sau un echivalent. Obiectivul final principal în acest studiu, supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP), a fost semnificativ mai mare în brațul de tratament cu TPF comparativ cu PF,  $p = 0,0042$  (SFP mediană: 11,4 luni față de 8,3 luni) cu un timp de supraveghere median global de 33,7 luni. De asemenea, supraviețuirea mediană globală a fost semnificativ mai mare în favoarea brațului TPF comparativ cu PF (SG mediană: 18,6 luni față de 14,5 luni) cu o scădere a mortalității de 28%,  $p = 0,0128$ . Rezultatele în ceea ce privește eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos:

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

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

Un risc relativ sub 1 favorizează docetaxel + cisplatină + 5-FU

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

\*\* Test log-rank

\*\*\* Test chi-pătrat

### *Parametrii calității vieții*

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

### *Parametrii de beneficiu clinic*

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

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

- **Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)**

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

Pacienții din ambele brațe de tratament au primit CRT timp de 7 săptămâni după chimioterapia de inducție cu un interval minim de 3 săptămâni și nu mai târziu de 8 săptămâni după începerea ultimului ciclu (ziua 22 până la ziua 56 ale ultimului ciclu). În timpul radioterapiei, s-a administrat carboplatină (ASC 1,5) în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, maxim 7 doze. Radioterapia a fost aplicată cu echipament de megavoltaj cu fracționare o dată pe zi (2 Gy pe zi, 5 zile pe săptămână, timp de 7 săptămâni, în doză totală de 70-72 Gy). Tratamentul chirurgical la nivelul localizării principale a bolii și/sau la nivelul gâtului a putut fi luat în considerare la orice moment după încheierea CRT. Toți pacienții din brațul cu docetaxel au primit antibioterapie profilactică. Criteriul final principal de evaluare a eficacității în acest studiu, supraviețuirea globală (SG) a fost semnificativ mai mare (test log-rank,  $p = 0,0058$ ) în cazul schemei de tratament cu docetaxel, comparativ cu PF (SG mediană 70,6 față de 30,1 luni respectiv), cu reducerea riscului de mortalitate cu 30% comparativ cu PF (risc relativ (RR) = 0,70, interval de încredere (ÎI) 95% = 0,54-0,90), cu timp median de urmărire general de 41,9 luni. Criteriul final secundar de evaluare a eficacității, SFP, a demonstrat o reducere a riscului de progresie a bolii sau de deces de 29% și o îmbunătățire a SFP median cu 22 luni (35,5 luni pentru TPF și 13,1 pentru PF). De asemenea, aceasta a fost semnificativă statistic pentru RR de 0,71; ÎI 95% 0,56 - 0,90; test log-rank  $p = 0,004$ . Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos:



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

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

Un risc relativ sub 1 favorizează docetaxel+cisplatină+fluorouracil

\* test log-rank neajustat

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

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

NA-nu se aplică

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Farmacocinetica docetaxelului a fost evaluată la pacienți cu cancer după administrarea a 20-115 mg/m<sup>2</sup> în studiile de fază I. Profilul cinetic al docetaxelului nu depinde de doză și corespunde unui model farmacocinetic tricompartimental, cu timpi de înjumătățire plasmatică pentru fazele  $\alpha$ ,  $\beta$  și  $\gamma$  (terminale) de 4 minute, 36 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/m<sup>2</sup>) la pacienți, dar pe un interval de timp mai lung (peste 22 de zile) a descoperit un timp de înjumătățire 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/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, s-a realizat o medie a concentrației plasmatice maxime de 3,7  $\mu$ g/ml, cu ASC de 4,6 ore• $\mu$ g/ml. Valorile medii ale clearance-ului total și volumului relativ de distribuție la starea de echilibru au fost 21 l/oră și m<sup>2</sup>, respectiv, 113 l. Variațiile interindividuale ale clearance-ului total au fost de aproximativ 50%. Docetaxelul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de peste 95%.

### Eliminare

Un studiu cu docetaxel marcat cu <sup>14</sup>C s-a efectuat la trei pacienți cu cancer. Docetaxelul a fost eliminat prin urină și fecale, după o metabolizare oxidativă mediată de citocromul P-450 la grupul esteric terțbutil, timp de 7 zile, excreția prin urină și fecale reprezentând aproximativ 6%, respectiv 75% din

doza administrată marcată radioactiv. Aproximativ 80% din radioactivitatea regăsită în fecale se excretă în primele 48 ore după perfuzia intravenoasă, sub forma unui metabolit principal inactiv, 3 metaboliți inactivi minori și foarte mici cantități de medicament neschimbat.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstă și sex*

Analiza farmacocinetică populațională s-a efectuat cu docetaxel la 577 pacienți. Parametrii farmacocinetici estimați prin model s-au apropiat de cei estimați în studiile de fază I. Farmacocinetica docetaxelului nu a depins de vârsta sau sexul pacientului.

#### *Insuficiență hepatică*

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

#### *Retenție de lichide*

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

### Tratament asociat

#### *Doxorubicină*

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

#### *Capecitabină*

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

#### *Cisplatină*

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

#### *Cisplatină și 5-fluorouracil*

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

#### *Prednison și dexametazonă*

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

#### *Prednison*

Nu s-a observat un efect al prednisonului asupra farmacocineticii docetaxelului.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Potențialul carcinogen al docetaxelului nu a fost studiat.

Docetaxelul a dovedit potențial genotoxic printr-un mecanism aneugen în studiile *in vitro* pe micronuclei și în testul aberațiilor cromozomiale efectuat pe celulele CHO-K1, precum și *in vivo* în testul micronucleilor la șoarece. Cu toate acestea, nu s-a dovedit mutagen în testul Ames și nici în

analiza de mutație genică CHO/HGPRT. Aceste rezultate sunt în concordanță cu activitatea farmacologică a docetaxelului.

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

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

### **6.2 Incompatibilități**

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

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Flaconul nedeschis

2 ani

#### După deschiderea flaconului

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări și trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

#### După introducerea în punga pentru perfuzie

Din punct de vedere microbiologic, reconstituirea/diluarea trebuie să aibă loc în condiții controlate și aseptice și medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Odată introdusă în punga pentru perfuzie conform recomandărilor, soluția perfuzabilă de docetaxel este stabilă, dacă este păstrată la temperaturi sub 25°C, timp de 6 ore. Aceasta trebuie utilizată în decurs de 6 ore (incluzând timpul alocat administrării perfuziei intravenoase cu durata de o oră).

În plus, stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării soluției perfuzabile, preparată conform recomandărilor, a fost demonstrată pentru păstrarea în pungi care nu conțin PVC, pentru o perioadă de până la 48 de ore, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din sticlă incoloră tip I cu capacitatea de 6 ml, prevăzut cu dop din cauciuc flurotec și o capsă detașabilă din aluminiu, de culoare roșie, conținând 6 ml concentrat.

Fiecare cutie conține un flacon.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

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

Dacă DOCETAXEL KABI concentrat sau soluție perfuzabilă, ajunge în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun. Dacă DOCETAXEL KABI concentrat sau soluție perfuzabilă, ajunge în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu multă apă.

#### Prepararea pentru administrare intravenoasă

##### Prepararea soluției perfuzabile

**NU UTILIZAȚI alt medicament care conține docetaxel, constând în 2 flacoane (concentrat și solvent) împreună cu acest medicament (DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, care conține numai 1 flacon).**

**DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă NU necesită diluare prealabilă cu un solvent și este pregătit pentru a fi adăugat în soluția perfuzabilă.**

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări și trebuie utilizat imediat după deschidere.

Dacă flacoanele sunt păstrate la frigider, numărul necesar de cutii de DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie păstrate timp de 5 minute la temperaturi sub 25°C. Poate fi necesar mai mult de un flacon de DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru a obține doza necesară pentru pacient. Extrageți printr-o tehnică aseptică doza necesară de DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă, utilizând o seringă calibrată.

**Concentrația de docetaxel din DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml este de 20 mg/ml.**

Volumul necesar de DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie injectat printr-o singură injecție (o singură perforare) într-o pungă sau într-un flacon pentru perfuzie, fiecare cu capacitatea de 250 ml, care conține fie soluție perfuzabilă de glucoză (5%), fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Dacă este necesară o doză de docetaxel mai mare de 190 mg, se utilizează un volum mai mare de soluție vehicul, astfel încât să nu se depășească concentrația de docetaxel de 0,74 mg/ml soluție perfuzabilă.

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

Soluția din punga pentru perfuzie trebuie utilizată în decurs de 6 ore, la temperaturi sub 25°C, incluzând perfuzia intravenoasă cu durată de o oră administrată pacientului.

Similar tuturor medicamentelor pentru administrare parenterală, soluția perfuzabilă de DOCETAXEL KABI trebuie verificată vizual înainte de utilizare, iar soluțiile care conțin precipitat trebuie aruncate.

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

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe

Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/770/002

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări – 22 mai 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației – 23 februarie 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare ml de concentrat conține docetaxel anhidru 20 mg.

Un flacon a 8 ml concentrat conține docetaxel 160 mg.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon cu concentrat conține etanol anhidru 4 ml (3,16 g).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Concentratul este o soluție limpede, incoloră până la galben-pal.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

#### **Neoplasm mamar**

DOCETAXEL KABI este indicat, în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă, pentru tratamentul adjuvant al pacientelor cu:

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

Pentru pacientele cu neoplasm mamar operabil, cu ganglioni limfatici negativi, tratamentul adjuvant trebuie limitat la pacientele care pot beneficia de chimioterapie, în conformitate cu criteriile stabilite la nivel internațional pentru tratamentul de primă intenție al cancerului de sân precoce (vezi pct. 5.1). DOCETAXEL KABI este indicat, în asociere cu doxorubicină, pentru tratamentul pacientelor cu neoplasm mamar avansat local sau metastazat, care nu au primit anterior tratament citotoxic pentru această afecțiune.

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

DOCETAXEL KABI este indicat, în asociere cu trastuzumab, pentru tratamentul pacientelor cu neoplasm mamar metastazat ale căror tumori exprimă în exces HER2 și care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

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

### Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

DOCETAXEL KABI este indicat pentru tratamentul pacienților cu neoplasm bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat local sau metastazat, după eșecul chimioterapiei anterioare.

DOCETAXEL KABI este indicat, în asociere cu cisplatină, pentru tratamentul pacienților cu neoplasm bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezecabil, avansat local sau metastazat, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune.

### **Neoplasm de prostată**

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

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

### Neoplasm al capului și gâtului

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

## **4.2 Doze și mod de administrare**

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

### Doze

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

Pentru neoplasmul de prostată metastazat, rezistent la castrare, datorită utilizării concomitente de prednison sau prednisolon, regimul de premedicație recomandat este cu dexametazonă pe cale orală, 8 mg, cu 12 ore, 3 ore și 1 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 reducerea riscului de hemotoxicitate.

Docetaxelul se administrează în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, o dată la 3 săptămâni.

### Neoplasm mamar

Pentru tratamentul adjuvant al neoplasmului mamar operabil, cu și fără interesare ganglionară, doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup>, administrată la o oră după administrarea de doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup> și ciclofosamidă 500 mg/m<sup>2</sup>, 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 avansat local sau metastazat, doza recomandată de docetaxel în monoterapie este de 100 mg/m<sup>2</sup>. Pentru tratamentul de primă linie, docetaxelul în doză de 75 mg/m<sup>2</sup> se asociază cu doxorubicină (50 mg/m<sup>2</sup>).

Doza de docetaxel recomandată în asociere cu trastuzumab este de 100 mg/m<sup>2</sup>, o dată la trei săptămâni, cu trastuzumab administrat săptămânal. În studiul pivot, perfuzia intravenoasă inițială cu docetaxel a început în ziua imediat următoare primei doze de trastuzumab. Dozele următoare de docetaxel au fost administrate imediat după terminarea perfuziei intravenoase cu trastuzumab, dacă doza precedentă de trastuzumab a fost bine tolerată. Pentru informații privind doza și modul de administrare ale trastuzumabului, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab.

În asociere cu capecitabină, doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup>, o dată la trei săptămâni și capecitabină în doză de 1250 mg/m<sup>2</sup>, de două ori pe zi (în interval de 30 minute după masă), timp de 2 săptămâni, urmate de 1 săptămână pauză. Pentru calculul dozei de capecitabină în funcție de suprafața corporală, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.

#### Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

La pacienții cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, netratați anterior cu chimioterapie, regimul de doze recomandat este docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, urmat imediat de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup>, timp de 30-60 minute. Pentru tratamentul după eșec al chimioterapiei anterioare cu compuși pe bază de platină, doza recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie.

#### Neoplasm de prostată

##### *Cancer de prostată metastazat, rezistent la castrare*

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup>. Se administrează continuu prednison sau prednisolon 5 mg de două ori pe zi, pe cale orală (vezi pct. 5.1).

##### *Cancer de prostată metastazat, hormono-sensibil*

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 până la 3 ore (ambele numai în prima zi), urmate de 5-fluorouracil 750 mg/m<sup>2</sup> pe zi, administrat în perfuzie intravenoasă continuă cu durată de 24 ore, timp de 5 zile, începând de la sfârșitul perfuziei intravenoase cu cisplatină. Tratamentul se repetă o dată la trei săptămâni. Pacienții trebuie să primească premedicație cu antiemetice și hidratare adecvată pentru administrarea cisplatinei. Trebuie să se utilizeze profilactic G-CSF pentru reducerea riscului de hemotoxicitate (vezi, de asemenea, "Ajustarea dozelor în timpul tratamentului").

#### Neoplasm al capului și gâtului

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

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)  
Pentru tratamentul de inducție al carcinomului cu celule scuamoase, avansat local, inoperabil, al capului și gâtului (CCSCG), doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> timp de 1 oră, în prima zi, urmate de 5-fluorouracil în perfuzie intravenoasă continuă cu 750 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de cinci zile. Acest regim terapeutic se administrează la fiecare 3 săptămâni, timp de 4 cicluri. După chimioterapie, pacienții trebuie să urmeze radioterapie.
- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)  
Pentru tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase, avansat local (tehnic nerezecabil, tratament chirurgical puțin probabil și ținând păstrarea organului), al



capului și gâtului (CCSCG), doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră în ziua 1, urmată de cisplatină 100 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup> 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 neutrofilelor este  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>. La pacienții care în timpul tratamentului cu docetaxel au avut neutropenie febrilă, număr de neutrofile  $< 500$  celule/mm<sup>3</sup> timp de mai mult de o săptămână, reacții cutanate severe sau cumulative sau neuropatie periferică severă, doza de docetaxel trebuie redusă de la 100 mg/m<sup>2</sup> la 75 mg/m<sup>2</sup> și/sau de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacții la doza de 60 mg/m<sup>2</sup>, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

#### Tratament adjuvant pentru neoplasmul mamar

Trebuie luată în considerare profilaxia primară cu G-CSF la pacienții la care se administrează tratament adjuvant cu docetaxel, doxorubicină și ciclofosfamidă (TAC) pentru neoplasm mamar. La pacienții care prezintă neutropenie febrilă și/sau infecție neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă la 60 mg/m<sup>2</sup> în toate ciclurile următoare (vezi pct. 4.4 și 4.8). La pacienții care au stomatită de gradul 3 sau 4, trebuie redusă doza de docetaxel la 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### În asociere cu cisplatină

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

#### În asociere cu capecitabină

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

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

#### În asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

Dacă în pofida utilizării de G-CSF survine un episod de neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Dacă survin episoade ulterioare de neutropenie complicată, doza de docetaxel trebuie redusă de la 60 la 45 mg/m<sup>2</sup>. În caz de trombocitopenie de grad 4, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacienții nu trebuie rețrați cu cicluri ulterioare de docetaxel până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare  $> 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele la o valoare  $> 100000$  celule/mm<sup>3</sup>. Dacă aceste fenomene toxice persistă, tratamentul se întrerupe definitiv (vezi pct. 4.4).

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

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

Pentru ajustarea dozelor de cisplatină și 5-FU, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

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

#### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți cu insuficiență hepatică

Pe baza datelor de farmacocinetică obținute după administrarea de docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienții cu bilirubinemie > LSVN și/sau ALT și AST > 3,5 ori LSVN, asociată cu valori ale fosfatazei alcaline > 6 ori LSVN, nu se pot face recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul se va administra numai dacă este strict indicat.

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

##### Copii și adolescenți

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

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

##### Vârstnici

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, nu există instrucțiuni speciale privind administrarea la vârstnici. În cazul asocierii cu capecitabină, la pacienții cu vârsta de 60 ani și peste, se recomandă o reducere a 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.

Pacienți care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile  $< 1500$  celule/mm<sup>3</sup>.

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

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

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul neoplasmului mamar și al neoplasmului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, o premedicație cu un glucocorticoid pe cale orală, cum este dexametazonă 16 mg pe zi (de exemplu 8 mg de 2 ori pe zi) timp de 3 zile, începând cu o zi înainte de administrarea docetaxelului, în absența contraindicațiilor corticoterapiei, poate reduce incidența și severitatea retenției de lichide, precum și severitatea reacțiilor de hipersensibilitate. În cazul neoplasmului de prostată, premedicația constă în administrarea de dexametazonă 8 mg, oral, cu 12 ore, 3 ore și 1 oră înainte de administrarea perfuziei intravenoase cu docetaxel (vezi pct. 4.2).

#### Hematologie

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

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

La pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (TCF), la cei care au primit G-CSF profilactic, neutropenia febrilă și infecția neutropenică au apărut cu frecvență mai mică. Pacienților tratați cu TCF trebuie să li se administreze profilactic G-CSF pentru reducerea riscului de neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică). Pacienții cărora li se administrează 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 de sân pentru a reduce riscul de neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică). Pacienții la care se administrează TAC trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.2 și 4.8).

#### Reacții gastro-intestinale

Se recomandă prudență în cazul pacienților cu neutropenie, mai ales la cei la care există risc de apariție a complicațiilor gastro-intestinale. 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 gastro-intestinală (vezi pct. 4.2, 4.4 Hematologie și 4.8).

#### Reacții de hipersensibilitate

Pacienții trebuie supravegheați cu atenție pentru apariția reacțiilor de hipersensibilitate, îndeosebi în timpul primei și celei de-a doua perfuzii intravenoase. Reacțiile de hipersensibilitate pot să apară în decurs de câteva minute după începerea perfuziei intravenoase cu docetaxel, de aceea trebuie să fie disponibile mijloace de tratament al hipotensiunii arteriale și bronhospasmului. În cazul în care apar reacții de hipersensibilitate, simptomele minore, cum sunt hiperemia facială tranzitorie sau reacțiile cutanate localizate, nu necesită întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, reacțiile severe, cum sunt hipotensiunea arterială severă, bronhospasmul sau erupțiile cutanate tranzitorii/eritemul generalizat, necesită întreruperea imediată și definitivă a docetaxelului și instituirea tratamentului adecvat. Pacienții care au avut reacții severe de hipersensibilitate nu mai trebuie tratați cu docetaxel. Pacienții care au prezentat anterior o reacție de hipersensibilitate la paclitaxel pot prezenta riscul de a dezvolta o reacție de hipersensibilitate la docetaxel, inclusiv o reacție de hipersensibilitate mai severă. 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 tălpilor) cu edem, urmat de descumare. S-au raportat simptome severe cum sunt erupții cutanate urmate de descumare, care au dus la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu docetaxel (vezi pct. 4.2).

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 trebuie 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 supravegheați cu atenție.

### Tulburări respiratorii

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

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

### Pacienți cu insuficiență hepatică

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

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

În studiul clinic pivot, în care s-a asociat cisplatină și 5-fluorouracil pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric, au fost excluși pacienții cu ALT și/sau AST > 1,5 × LSVN, asociat cu fosfatază alcalină > 2,5 × LSVN și bilirubină > 1 × LSVN; pentru acești pacienți, nu se pot face recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul se va administra numai dacă este strict indicat.

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

#### Pacienți cu insuficiență renală

Nu există date disponibile cu privire la pacienții cu funcție renală sever afectată, tratați cu docetaxel.

#### Sistem nervos

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

#### Toxicitate cardiacă

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

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

Aritmia ventriculară, inclusiv tahicardia ventriculară (uneori letală), a fost raportată la pacienți care au fost tratați cu docetaxel în scheme de tratament ce includeau doxorubicină, 5-fluorouracil și/sau ciclofosfamidă (vezi pct. 4.8).

Se recomandă evaluarea 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, sunt recomandate 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 4 luni după încetarea tratamentului cu docetaxel (vezi pct. 4.6).

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

#### Precauții suplimentare pentru utilizare în tratamentul adjuvant al cancerului de sân

##### Neutropenia complicată

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

##### Reacții gastro-intestinale

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

##### Insuficiența cardiacă congestivă (ICC)

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

##### Pacienți cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi

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

##### Vârstnici

##### Precauții de utilizare în tratamentul adjuvant al cancerului mamar

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

##### Precauții de utilizare în cancerul de prostată rezistent la castrare

Într-un studiu privind cancerul de prostată (TAX 327), din 333 pacienți tratați cu docetaxel, o dată la trei săptămâni, 209 pacienți aveau 65 ani sau peste și 68 pacienți aveau peste 75 ani. La pacienții tratați cu docetaxel o dată la trei săptămâni, incidența modificărilor unghiale atribuite tratamentului a fost cu  $\geq 10\%$  mai mare la pacienții în vârstă de 65 ani sau peste, comparativ cu pacienții mai tineri. Incidența febrei, diareei, anorexiei și edemului periferic atribuite tratamentului a fost cu  $\geq 10\%$  mai mare la pacienții în vârstă de 75 ani sau peste, față de cei sub 65 ani.

##### 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  $\geq 65$  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 studiul privind cancerul gastric, dintre 300 pacienți (221 pacienți în partea de fază III a studiului și 79 pacienți în partea de fază II a studiului) tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil, 74 erau în vârstă de 65 ani sau peste și 4 pacienți erau în vârstă de 75 ani sau peste. Incidența evenimentelor adverse grave a fost mai mare la persoanele vârstnice, comparativ cu pacienții mai tineri. Incidența următoarelor evenimente adverse (de toate gradele): letargie, stomatită, infecție

neutropenică, a fost cu  $\geq 10\%$  mai mare la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste comparativ cu pacienții mai tineri.

Persoanele vârstnice tratate cu TCF trebuie supravegheate cu atenție.

## Excipienți

Acest medicament conține 3,16 g de alcool (etanol) per fiecare 8 ml, echivalent cu 39,5% m/v. Cantitatea dintr-o doză de 9 ml este echivalentă cu 88,9 ml bere sau 35,6 ml vin.

Are efecte nocive asupra persoanelor care suferă de alcoolism.

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

Deoarece acest medicament este administrat de regulă lent, într-o perioadă de o oră, efectele determinate de alcool pot fi mai scăzute.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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.

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

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

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

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

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

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### 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 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 docetaxelului la femeile gravide. Docetaxelul s-a dovedit atât embriotoxic, cât și fetotoxic la iepure și șobolan. Asemenea altor medicamente citotoxice, docetaxelul poate determina efecte nocive asupra fătului, dacă este administrat femeilor gravide. De aceea, docetaxelul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care prezintă indicație fermă.

### Alăptarea

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

### Fertilitatea

Studiile la animale au arătat că docetaxelul poate afecta fertilitatea la bărbați (vezi pct. 5.3). Prin urmare, bărbații tratați cu docetaxel trebuie să ceară sfatul privind oportunitatea conservării spermei înainte de tratament.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cantitatea de alcool din acest medicament și reacțiile adverse ale medicamentului pot afecta negativ capacitatea de a conduce vehicule sau 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

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

- 1312 și 121 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în monoterapie 100 mg/m<sup>2</sup>, respectiv 75 mg/m<sup>2</sup>.
- 258 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu doxorubicină.
- 406 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu cisplatină.
- 92 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu trastuzumab.
- 255 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu capecitabină.
- 332 pacienți (TAX327) cărora li 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) cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă (sunt prezentate evenimentele adverse semnificative clinic, atribuite tratamentului).
- 300 pacienți cu adenocarcinom gastric (221 pacienți în partea de fază III a studiului și 79 pacienți în partea de fază II) cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (sunt prezentate evenimentele adverse semnificative clinic, atribuite tratamentului).
- 174 și 251 pacienți cu neoplasm al capului și gâtului cărora li 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 au fost descrise utilizând criteriile uzuale de toxicitate ale NCI (gradul 3 = G3; gradul 3-4 = G3/4; gradul 4 = G4), termenii COSTART și MedDRA. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Cele mai frecvent raportate reacții adverse ale docetaxel în monoterapie sunt: neutropenie (care a fost reversibilă și nu a fost cumulativă; durata mediană de atingere a valorii minime a fost de 7 zile, iar durata mediană a neutropeniei severe ( $< 500$  celule/mm<sup>3</sup>) 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 (de orice grad) raportate cu o proporție  $\geq 10\%$ . Față de docetaxel în monoterapie, în brațul cu trastuzumab în asociere s-a observat o creștere a incidenței EAG (40% față de 31%) și a EA de grad 4 (34% față de 23%).

Pentru asocierea cu capecitabină sunt prezentate cele mai frecvente reacții adverse atribuite tratamentului ( $\geq 5\%$ ) raportate într-un studiu de fază III la pacienți cu neoplasm mamar cu eșec la tratamentul cu antraciclină (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 de criterii comune privind terminologia evenimentelor adverse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* 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 începerea perfuziei intravenoase cu docetaxel și au fost, de obicei, ușoare până la moderate. Cele mai frecvent raportate simptome au fost eritem facial tranzitoriu, erupții cutanate cu sau fără prurit, senzație de constricție toracică, durere lombară, dispnee și febră sau frisoane. Reacțiile severe au fost caracterizate prin hipotensiune arterială și/sau bronhospasm sau erupții cutanate tranzitorii/eritem generalizate (vezi pct. 4.4).

#### Tulburări ale sistemului nervos

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

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

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

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Reacțiile la nivelul locului de perfuzie au fost în general ușoare și au constat în hiperpigmentare, inflamație, eritem sau uscăciune a pielii, flebită sau extravazare și ectazie venoasă. Retenția de lichide include evenimente ca edem periferic și, mai puțin frecvent, efuziune pleurală, efuziune pericardică, ascită și creștere în greutate. Edemul periferic debutează de obicei la extremitățile declive și poate deveni generalizat, cu o creștere în greutate de 3 kg sau peste. Retenția de lichide este cumulativă ca incidență și severitate (vezi pct. 4.4).

### Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie

<b>Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse foarte frecvente</b>	<b>Reacții adverse frecvente</b>	<b>Reacții adverse mai puțin frecvente</b>
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 5,7%; incluzând sepsis și pneumonie, letale în 1,7%)	Infecții asociate cu neutropenie G4 (G3/4: 4,6%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 76,4%); Anemie (G3/4: 8,9%); Neutropenie febrilă	Trombocitopenie (G4: 0,2%)	
Tulburări ale sistemului imunitar	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		Aritmie (G3/4: 0,7%)	Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială; Hipertensiune arterială; Hemoragii	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee (severă: 2,7%)		

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie

*Tulburări hematologice și limfatice*

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

*Tulburări ale sistemului nervos*

Sunt disponibile date privind reversibilitatea la 35,3% din pacienți la care a apărut neurotoxicitate după tratamentul cu docetaxel administrat în doză de 100 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie. Aceste evenimente au fost reversibile spontan în decurs de 3 luni.

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

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

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Doza mediană cumulativă la întreruperea definitivă a tratamentului a fost peste 1000 mg/m<sup>2</sup>, iar perioada mediană de reversibilitate a retenției de lichide a fost de 16,4 săptămâni (interval de 0 până la 42 săptămâni). Debutul retenției moderate și severe este întârziat (doza mediană cumulativă: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) la pacienții cu premedicație comparativ cu pacienții fără premedicație (doza mediană cumulativă: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); cu toate acestea, a fost raportată la câțiva pacienți în timpul primelor cicluri de tratament.

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 5%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 54,2%); Anemie (G3/4: 10,8%); Trombocitopenie (G4: 1,7%)	Neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar		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		Aritmie (fără a fi severă)
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 3,3%); Stomatită (G3/4: 1,7%); Vărsături (G3/4: 0,8%); Diaree (G3/4: 1,7%)	Constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Reacție cutanată (G3/4: 0,8%)	Afecțiuni unghiale (severe: 0,8%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (severă: 12,4%); Retenție de lichide (severă: 0,8%); Durere	
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (<2%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu doxorubicină

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 7,8%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 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 (G3/4: 0,4%)	
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă; Aritmie (fără a fi severă)	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 5%); Stomatită (G3/4: 7,8%); Diaree (G3/4: 6,2%); Vărsături (G3/4: 5%); Constipație		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Afectări unghiale (severe: 0,4%); Reacție cutanată (fără a fi severă)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (severă: 8,1%); Retenție de lichide (severă: 1,2%); Durere	Reacție la locul perfuziei intravenoase	
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (< 2,5 %); Creșterea fosfatazei alcaline serice G3/4 (< 2,5 %)	Creșterea AST de G3/4 (1 %); Creșterea ALT de G3/4 (< 1 %)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 5,7%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 51,5%); Anemie (G3/4: 6,9%); Trombocitopenie (G4: 0,5%)	Neutropenie febrilă	
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (G3/4: 2,5%)		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		
Tulburări ale sistemului nevros	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	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
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 ALT de G3/4 (1,3%)	Creșterea AST de G3/4 (0,5%); Creșterea fosfatazei alcaline serice de G3/4 (0,3%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu trastuzumab

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 32%); Neutropenie febrilă (include neutropenia asociată cu febră și utilizare de antibiotice) sau sepsis neutropenic	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	
Tulburări psihice	Insomnie	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Parestezie; Cefalee; Disgeuzie; Hipoestezie	
Tulburări oculare	Hipersecreție lacrimală; Conjunctivită	
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Limfedem	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis; Durere faringolaringiană; Nazofaringită; Dispnee; Tuse; Rinoree	
Tulburări gastro-intestinale	Greață; Diaree; Vărsături; Constipație; Stomatită; Dispepsie; Durere abdominală	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Eritem; Erupții cutanate tranzitorii; Afectări unghiale	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie; Artralgie; Durere la nivelul extremităților; Durere osoasă; Durere lombară	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie; Edem periferic; Febră; Fatigabilitate; Inflamație a mucoaselor; Durere; Manifestări asemănătoare gripei; Durere toracică; Frisoane	Letargie
Investigații diagnostice	Creștere în greutate	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu trastuzumab

*Tulburări hematologice și limfatice*

Foarte frecvente: Toxicitatea hematologică a fost crescută la pacienții cărora li 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/m<sup>2</sup> este cunoscut că determină neutropenie la 97% dintre pacienți, dintre care, 76% de grad 4, pe baza valorilor minime ale numărului de celule. Incidența neutropeniei febrile/sepsisului neutropenic a fost, de asemenea, crescută la pacienții tratați cu Herceptin plus docetaxel (23% față de 17% la pacienții tratați cu docetaxel în monoterapie).

*Tulburări cardiace*

Insuficiența cardiacă simptomatică a fost raportată la 2,2% dintre pacienții tratați cu docetaxel plus trastuzumab comparativ cu 0% pacienți la care s-a administrat docetaxel în monoterapie. În brațul de tratament cu docetaxel plus trastuzumab, la 64% dintre pacienți se administrase anterior o antraciclina ca tratament adjuvant, comparativ cu 55% în brațul de tratament cu docetaxel în monoterapie.

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu capecitabină

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări		Candidoză orală (G3/4: <1%)
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 63%); Anemie (G3/4: 10%)	Trombocitopenie (G3/4: 3%)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 1%); Scăderea apetitului alimentar	Deshidratare (G3/4: 2%)
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie (G3/4: <1%); Parestezie (G3/4: <1%)	Amețeli; Cefalee (G3/4: <1%); Neuropatie periferică
Tulburări oculare	Hipersecreție lacrimală	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere faringolaringiană (G3/4: 2%)	Dispnee (G3/4: 1%); Tuse (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4: <1%)
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită (G3/4: 18%); Diaree (G3/4: 14%); Greață (G3/4: 6%); Vărsături (G3/4: 4%); Constipație (G3/4: 1%); Durere abdominală (G3/4: 2%); Dispepsie	Durere în abdomenul superior; Xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Sindrom mână/picior (G3/4: 24%); Alopecie (G3/4: 6%); Afectări unghiale (G3/4: 2%)	Dermatită; Erupții cutanate eritematoase (G3/4: <1%); Decolorare unghială; Oniciliză (G3/4: 1%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 2%); Artralgie (G3/4: 1%)	Durere la nivelul extremităților (G3/4: <1%); Durere lombară (G3/4: 1%);
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (G3/4: 3%); Febră (G3/4: 1%); Fatigabilitate/slăbiciune (G3/4: 5%); Edem periferic (G3/4: 1%);	Letargie; Durere
Investigații diagnostice		Scădere în greutate; Creșterea bilirubinemiei G3/4 (9%)



Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul de prostată metastazat, rezistent la castrare, la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu prednison sau prednisolon

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 3,3%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 32%); Anemie (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenie (G3/4: 0,6%); Neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (G3/4: 0,6%)
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 0,6%)	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă periferică (G3/4: 1,2%); Disgeuzie (G3/4: 0%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 0%)
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală (G3/4: 0,6%)
Tulburări cardiace		Disfuncție ventriculară stângă (G3/4: 0,3%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Epistaxis (G3/4: 0%); Dispnee (G3/4: 0,6%); Tuse (G3/4: 0%)
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 2,4%); Diaree (G3/4: 1,2%); Stomatită/Faringită (G3/4: 0,9%); Vărsături (G3/4: 1,2%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Afectări unghiale (fără a fi severe)	Erupții cutanate exfoliative (G3/4: 0,3%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie (G3/4: 0,3%); Mialgie (G3/4: 0,3%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	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, la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu prednison sau prednisolon și TDA (studiul STAMPEDE)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	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 senzorială periferică (≥G3: 2%) <sup>a</sup> Cefalee	Amețeli

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
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%) <sup>a</sup> 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%)

<sup>a</sup> Provenite din studiul GETUG AFU15

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute la administrarea tratamentului adjuvant cu DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă la pacienți cu neoplasm mamar cu ganglioni limfatici pozitivi (TAX 316) și ganglioni limfatici negativi (GEICAM 9805) - date cumulate

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 2,4 %); Infecție neutropenică (G3/4: 2,6%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie (G3/4: 3 %); Neutropenie (G3/4: 59,2%); Trombocitopenie (G3/4: 1,6%); Neutropenie febrilă (G3/4: NA)		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (G3/4: 0,6%)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 1,5%)		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
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%)	Hipersecreție lacrimală (G3/4: < 0,1%)	
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 0,2%)	
Tulburări vasculare	Bufeuri (G3/4: 0,5%)	Hipotensiune arterială (G3/4: 0%); Flebită (G3/4: 0%)	Limfedem (G3/4: 0%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse (G3/4: 0%)	
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 5,0%); Stomatită (G3/4: 6,0%); Vărsături (G3/4: 4,2%); Diaree (G3/4: 3,4%); Constipație (G3/4: 0,5%)	Durere abdominală (G3/4: 0,4%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (persistentă: < 3%); Afecțiuni cutanate (G3/4: 0,6%); Afectări unghiale (G3/4: 0,4%)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 0,7%); Artralgie (G3/4: 0,2%)		
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Amenoree (G3/4: NA)		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (G3/4: 10,0%); Febră (G3/4: NA); Edem periferic (G3/4: 0,2%)		
Investigații diagnostice		Creștere în greutate (G3/4: 0%); Scădere în greutate (G3/4: 0,2%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute la administrarea tratamentului adjuvant cu DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă la pacienți cu neoplasm mamar cu ganglioni limfatici pozitivi (TAX 316) și ganglioni limfatici negativi (GEICAM 9805)

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

În studiul TAX316, neuropatia senzitivă periferică a debutat în timpul perioadei de tratament 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 finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 8 ani), neuropatia senzorială periferică a fost observată ca fiind 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 ce a debutat în timpul perioadei de tratament, a persistat în timpul perioadei de urmărire la 10 pacienți (1,9%) din brațul TAC și la 4 pacienți (0,8%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de

urmărire de 10 ani și 5 luni), neuropatia senzorială periferică 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 cardiace*

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

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 finalul perioadei de urmărire (valoare mediană efectivă a timpului de urmărire de 10 ani și 5 luni), în brațul TAC niciun pacient nu a prezentat ICC și 1 pacient a decedat din cauza cardiomiopatiei dilatative, iar în brațul FAC, ICC a fost observată în evoluție la 1 pacient (0,2%).

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

În studiul TAX 316, persistența alopeciei pe parcursul perioadei de urmărire, după sfârșitul chimioterapiei, a fost raportată la 687 din 744 de pacienți (92,3%) tratați cu TAC și 645 din 736 de pacienți (87,6%) tratați cu FAC.

La sfârșitul perioadei de urmărire (mediana perioadei efective de urmărire de 8 ani), s-a observat că alopecia este în evoluție la 29 de pacienți (3,9%) tratați cu TAC și 16 pacienți (2,2%) tratați cu FAC. În studiul GEICAM 9805, alopecia care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat pe parcursul perioadei de urmărire a fost observată ca fiind în evoluție la 49 de pacienți (9,2%) din brațul TAC și la 35 de pacienți (6,7%) din brațul FAC. Alopecia legată de medicamentul de investigat a apărut sau s-a agravat în timpul perioadei de urmărire la 42 de pacienți (7,9%) din brațul TAC și la 30 de pacienți (5,8%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului 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 TAX316, amenoreea care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul perioadei de urmărire, după încheierea chimioterapiei, a fost raportată la 202 din 744 de paciente (27,2%) din brațul TAC și la 125 din 736 de paciente (17,0%) din brațul FAC. Amenoreea a fost observată ca fiind în evoluție la finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 8 ani) la 121 din 744 de paciente (16,3%) din brațul TAC și la 86 de paciente (11,7%) din brațul FAC.

În studiul GEICAM 9805, amenoreea care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul 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 finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 10 ani și 5 luni), amenoreea a fost observată ca fiind în evoluție 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 perioadei de tratament și a persistat în timpul perioadei de urmărire, după încheierea chimioterapiei, a fost observat la 119 din 744 de pacienți (16,0%) din brațul TAC și la 23 din 736 de pacienți (3,1%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană efectivă a timpului de urmărire de 8 ani), edemul periferic a fost în evoluție la 19 pacienți (2,6%) din brațul TAC și la 4 pacienți (0,5%) din brațul FAC.

În studiul TAX316, limfedemul care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul perioadei de urmărire, după încheierea chimioterapiei, a fost raportat la 11 din 744 de pacienți (1,5%) din brațul TAC și la 1 din 736 de pacienți (0,1%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană efectivă a timpului de urmărire de 8 ani), limfedemul a fost observat ca fiind în evoluție la 6 pacienți (0,8%) din brațul TAC și la 1 pacient (0,1%) din brațul FAC.

În studiul TAX316, astenia care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul perioadei de urmărire, după încheierea chimioterapiei, a fost raportată la 236 din 744 de pacienți (31,7%) din brațul TAC și la 180 din 736 de pacienți (24,5%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană efectivă a timpului de urmărire de 8 ani), astenia a fost observată ca fiind în evoluție la 29 de pacienți (3,9%) din brațul TAC și la 16 pacienți (2,2%) din brațul FAC.

În studiul GEICAM 9805, edemul periferic care a debutat în timpul perioadei de tratament, a persistat în timpul perioadei de urmărire la 4 pacienți (0,8%) din brațul TAC și la 2 pacienți (0,4%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 10 ani și 5 luni), niciun pacient (0%) din brațul TAC nu a prezentat edem periferic și s-a observat că 1 pacient (0,2%) din brațul FAC prezenta edem periferic în evoluție.

Limfedemul care a debutat în timpul perioadei de tratament, a persistat în timpul perioadei de urmărire la 5 pacienți (0,9%) din brațul TAC și la 2 pacienți (0,4%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire, limfedemul a fost observat ca fiind în evoluție la 4 pacienți (0,8%) din brațul TAC și la 1 pacient (0,2%) din brațul FAC.

Astenia care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul 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 finalul perioadei de urmărire, astenia a fost observată ca fiind în evoluție 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 studiul TAX 316, leucemia acută a fost raportată la 3 din 744 de pacienți (0,4%) tratați cu TAC și la 1 din 736 de pacienți (0,1%) tratați cu FAC. Un pacient (0,1%) din brațul TAC și 1 pacient (0,1%) din brațul FAC au decedat din cauza leucemiei mieloide acute în timpul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 8 ani). Sindromul mielodisplazic a fost raportat la 2 din 744 de pacienți (0,3%) tratați cu TAC și la 1 din 736 de pacienți (0,1%) tratați cu FAC.

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

#### *Complicații neutropenice*

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

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

	<b>Fără profilaxie primară cu G-CSF (n=111) n (%)</b>	<b>Cu profilaxie primară cu G-CSF (n=421) n (%)</b>
Neutropenie (grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropenie febrilă	28 (25,2)	23 (5,5)
Infecție neutropenică	14 (12,6)	21 (5,0)
Infecție neutropenică (grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în carcinomul gastric de tip adenocarcinom la administrarea  
DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecție neutropenică; Infecție (G3/4: 11,7%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie (G3/4: 20,9%); Neutropenie (G3/4: 83,2%); Trombocitopenie (G3/4: 8,8%); Neutropenie febrilă	
Tulburări ale sistemului imunitar	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%)	Amețeală (G3/4: 2,3%); Neuropatie motorie periferică (G3/4: 1,3%)
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală (G3/4: 0%)
Tulburări acustice și vestibulare		Tulburări ale auzului (G3/4: 0%)
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 1,0%)
Tulburări gastro-intestinale	Diaree (G3/4: 19,7%); Greață (G3/4: 16%); Stomatită (G3/4: 23,7%); Vărsături (G3/4: 14,3%)	Constipație (G3/4: 1,0%); Durere gastro-intestinală (G3/4: 1,0%); Esofagită/disfagie/odinofagie (G3/4: 0,7%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (G3/4: 4,0%)	Erupții cutanate pruriginoase (G3/4: 0,7%); Afectări unghiale (G3/4: 0,7%); Exfoliere cutanată (G3/4: 0%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 19,0%); Febră (G3/4: 2,3%); Retenție de lichide (severă/care amenință viața: 1%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în carcinomul gastric de tip adenocarcinom la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

*Tulburări hematologice și limfatice*

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

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul capului și gâtului la administrarea  
DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 6,3%); Infecție neutropenică		
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusive chisturi și polipi)		Durere 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 senzitivă (G3/4: 0,6%)	Amețea	
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; Xerodermie; Exfoliere cutanată (G3/4: 0,6%)	
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie (G3/4: 0,6%)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 3,4%); Pirexie (G3/4: 0,6%); Retenție de lichide; Edeme		
Investigații diagnostice		Creștere în greutate	

- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)

Baza de date MEdDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 3,6%)	Infecție neutropenică	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)		Durere de tip neoplazic (G3/4: 1,2%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 83,5%); Anaemie (G3/4: 12,4%); Trombocitopenie (G3/4: 4,0%); Neutropenie febrilă		
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 12,0%)		
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie/Parosmie (G3/4: 0,4%); Neuropatie periferică senzitivă (G3/4: 1,2%)	Amețeală (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 (G3/4: 12,0%); Constipație (G3/4: 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	Xerodermie; Exfoliere cutanată	
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie (G3/4: 0,4%)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 4,0%); Pirexie (G3/4: 3,6%); Retenție de lichide (G3/4: 1,2%); Edeme (G3/4: 1,2%)		
Investigații diagnostice	Scădere în greutate		Creștere în greutate



## Experiența după punerea pe piață

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

Au fost raportate (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*

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

### *Tulburări ale sistemului imunitar*

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

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate (frecvență necunoscută) în cazul utilizării de docetaxel, la pacienți care au prezentat anterior reacții de hipersensibilitate la utilizarea de paclitaxel.

### *Tulburări ale sistemului nervos*

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

### *Tulburări oculare*

Au fost raportate cazuri foarte rare de tulburări de vedere tranzitorii (flash-uri, fosfene, scotoame) care apar tipic în timpul perfuziei intravenoase a medicamentului și în asociere cu reacțiile de hipersensibilitate. Acestea au fost reversibile la întreruperea definitivă a perfuziei intravenoase. Au fost raportate cazuri rare de lăcrimare cu sau fără conjunctivită, în urma obstrucției canalului nazolacrimal, 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 pierderea auzului.

### *Tulburări cardiace*

Au fost raportate cazuri rare de infarct miocardic.

Aritmia ventriculară, inclusiv tahicardia ventriculară (frecvență necunoscută), uneori letală, a fost raportată la pacienți tratați cu docetaxel în scheme de tratament ce includeau doxorubicină, 5-fluorouracil și/sau ciclofosfamidă.

### *Tulburări vasculare*

Rar, au fost raportate evenimente tromboembolice venoase.

### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

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

### *Tulburări gastro-intestinale*

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

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

Au fost raportate cazuri rare de ileus și obstrucție intestinală.

### *Tulburări hepatobiliare*

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

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

La 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). La docetaxel au fost raportate modificări asemănătoare sclerodermiei, precedate, de obicei, de limfedem periferic. Au fost raportate cazuri de alopecie permanentă (frecvență necunoscută).

#### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

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

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Rar a fost raportată reactivarea fenomenelor post-iradiere.

Reactivarea reacțiilor de la nivelul locului de injectare (recurența reacțiilor cutanate la nivelul unui loc unde s-a produs anterior o extravazare, după administrarea de docetaxel într-un loc diferit) a fost observată la nivelul locului unde s-a produs anterior o extravazare (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 hipopotasemie, hipomagneziemie și hipocalcemie, acestea fiind de obicei asociate cu tulburări gastrointestinale și, în mod 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 prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

S-au raportat câteva cazuri de supradozaj. Nu se cunoaște antidotul pentru supradozajul cu docetaxel.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie internat într-o unitate specializată, iar funcțiile vitale trebuie monitorizate atent. În caz de supradozaj este de așteptat exacerbarea evenimentelor adverse.

Complicațiile principale posibile ale supradozajului sunt supresia măduvei osoase, neurotoxicitate periferică și mucozită. Pacienții trebuie să primească G-CSF în doze terapeutice cât mai curând posibil după descoperirea supradozajului. În funcție de necesități, se vor institui alte măsuri terapeutice simptomatice adecvate.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, alcaloizi din plante și alte produse naturale, 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 o scădere marcată a tubulinei libere. Legarea docetaxelului de microtubuli nu modifică numărul de protofilamente.

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

## Efecte farmacodinamice

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

## Eficacitate și siguranță clinică

### Neoplasm mamar

*DOCETAXEL KABI în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă: tratament adjuvant*

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

Datele dintr-un studiu clinic multicentric deschis, randomizat, susțin utilizarea docetaxel pentru tratamentul adjuvant al pacientelor cu neoplasm mamar operabil cu ganglioni pozitivi și SPK  $\geq 80\%$ , cu vârste între 18 și 70 ani. După stratificarea în funcție de numărul de ganglioni limfatici pozitivi (1-3, 4+), 1491 paciente au fost distribuite randomizat pentru a li se administra fie docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> la 1 oră după doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup> și ciclofosfamidă 500 mg/m<sup>2</sup> (brațul TAC), fie doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup>, urmată de fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> și ciclofosfamidă 500 mg/m<sup>2</sup> (brațul FAC). Ambele regimuri s-au administrat o dată la 3 săptămâni, 6 cicluri. Docetaxel a fost administrat în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, iar toate celelalte medicamente au fost administrate intravenos *in bolus*, în ziua 1. G-CSF s-a administrat ca profilaxie secundară la pacientele care au avut neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție). Pacientele din brațul TAC au primit profilaxie antibiotică cu ciprofloxacina 500 mg oral, de două ori pe zi, timp de 10 zile, începând cu ziua 5 a fiecărui ciclu sau echivalent. În ambele brațe, după ultimul ciclu de chimioterapie, pacientele cu receptori estrogenici și/sau progesteronici pozitivi au primit tamoxifen 20 mg/zi, timp de până la 5 ani. Radioterapia adjuvantă a fost prescrisă în funcție de ghidurile în vigoare în instituțiile respective, la 69% din pacientele care au primit TAC și la 72% din pacientele care au primit FAC. Au fost realizate două analize interimare și o analiză finală. Prima analiză interimară a fost planificată la 3 ani după data la care s-a realizat jumătate din înrolarea în studiu. A doua analiză interimară a fost făcută după ce au fost înregistrate global 400 de evenimente SFB, ceea ce a condus la o perioadă de urmărire cu mediana de 55 de luni. Analiza finală a fost realizată atunci când toți pacienții au atins vizita din al 10-lea an de urmărire (cu excepția cazului în care au avut un eveniment SFB sau au fost pierduți din urmărire înainte de această vizită). Supraviețuirea fără semne de boală (SFB) a fost obiectivul principal de evaluare a eficacității, iar supraviețuirea globală (SG) a fost obiectivul secundar de evaluare a eficacității.

S-a realizat o analiză finală cu o perioadă de urmărire cu mediana efectivă de 96 luni. S-a demonstrat o supraviețuire fără semne de boală semnificativ mai mare la pacientele care au primit TAC, față de cele care au primit FAC. Incidența recăderilor după 10 ani a fost redusă la pacientele care au primit TAC, față de cele care au primit FAC (39% față de 45%), adică o reducere a riscului absolut cu 6% ( $p = 0,0043$ ). De asemenea, supraviețuirea globală după 10 ani a fost crescută semnificativ în cazul TAC, față de FAC (76% față de 69%), adică o reducere absolută a riscului de deces cu 7% ( $p = 0,002$ ).

Deoarece beneficiul observat la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost semnificativ statistic privind SFB și SG, raportul beneficiu/risc al TAC la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost demonstrat în întregime în cadrul analizei finale.

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

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

Subset de pacienți	Număr de pacienți	Supraviețuire fără semne de boală			Supraviețuire globală		
		Risc relativ*	ÎÎ 95%	p =	Risc relativ*	ÎÎ 95%	p =
<b>Nr. de ganglioni pozitivi</b>							
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 sub 1 indică faptul că TAC se asociază cu o mai mare supraviețuire fără boală și supraviețuire globală comparativ cu FAC.

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

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

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

După perioada de urmărire cu durată mediană de 77 luni, s-a demonstrat supraviețuirea fără boală semnificativ mai lungă pentru brațul TAC comparativ cu brațul FAC. Pacientele tratate cu TAC au avut o reducere cu 32% a riscului de recidivă comparativ cu cele tratate cu FAC (risc relativ = 0,68,

Î 95% (0,49-0,93),  $p = 0,01$ ). După perioada de urmărire cu durata mediană de 10 ani și 5 luni, pacienții tratați cu TAC au prezentat o reducere cu 16,5% a riscului de recidivă, comparativ cu pacienții tratați cu FAC (risc relativ = 0,84, Î 95% (0,65-1,08),  $p=0,1646$ ). Datele privind SFB nu au fost semnificative statistic, dar s-au asociat totuși cu o tendință pozitivă în favoarea TAC.

După perioada de urmărire cu durata mediană de 77 luni, supraviețuirea globală (SG) a fost mai mare în brațul TAC, pacientele tratate cu TAC având o 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 durata mediană de 10 ani și 5 luni, pacienții tratați cu TAC au prezentat o reducere 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 neoplasm mamar cu ganglioni negativi  
(Analiză în intenție de tratament)

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

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

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

	TAC	FAC	Risc relativ (TAC/FAC)	
Subgrupuri	(n=539)	(n=521)	(ÎI 95%)	Valoare p
Întrunesc indicația relativă pentru chimioterapie <sup>a</sup>				
Nu	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Da	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicină și ciclofosfamidă

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicină și ciclofosfamidă

ÎI = interval de încredere

ER = receptor pentru estrogen

PR = receptor pentru progesteron

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

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

#### *DOCETAXEL KABI în monoterapie*

Două studii randomizate comparative de fază III, efectuate cu docetaxel în doză și regimul recomandat, de 100 mg/m<sup>2</sup> administrate o dată la 3 săptămâni, au inclus un total de 326 pacienți cu neoplasm mamar metastazat cu eșec la terapia cu agenți alchilanți, respectiv 392 pacienți cu neoplasm mamar metastazat cu eșec la terapia cu antracicline.

La pacienții cu eșec la terapia cu agenți alchilanți, docetaxelul (75 mg/m<sup>2</sup> o dată la 3 săptămâni) a fost comparat cu doxorubicina. Docetaxelul a crescut rata de răspuns (52% față de 37%, p = 0,01) și a scăzut timpul de răspuns (12 săptămâni față de 23 săptămâni, p = 0,007), fără a modifica timpul de supraviețuire globală (docetaxel 15 luni față de doxorubicină 14 luni, p = 0,38) sau timpul până la progresie (docetaxel 27 săptămâni față de doxorubicină 23 săptămâni, p = 0,54). Trei dintre pacienții tratați cu docetaxel (2%) au întrerupt definitiv tratamentul datorită retenției de lichide, în timp ce 15 pacienți tratați cu doxorubicină (9%) au întrerupt definitiv tratamentul datorită toxicității cardiace (3 cazuri de insuficiență cardiacă congestivă letală).

La pacienții cu eșec la terapia cu antracicline, docetaxelul a fost comparat cu asocierea mitomicină C și vinblastină (12 mg/m<sup>2</sup> o dată la 6 săptămâni și 6 mg/m<sup>2</sup> 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 globală (11 luni față de 9 luni, p = 0,01).

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

S-a efectuat un studiu 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 ar fi trebuit să includă o antraciclină. Un total de 449 pacienți au fost distribuiți randomizat pentru a primi fie docetaxel în monoterapie 100 mg/m<sup>2</sup>, în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, fie paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, în perfuzie intravenoasă cu durată de 3 ore. Ambele regimuri au fost administrate o dată la 3 săptămâni.

Fără a influența obiectivul final principal sau rata de răspuns global (32% față de 25%, p = 0,10), docetaxelul a prelungit timpul median până la progresie (24,6 săptămâni față de 15,6 săptămâni; p < 0,01) și supraviețuirea mediană (15,3 luni față de 12,7 luni; p = 0,03).

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

#### *DOCETAXEL KABI în asociere cu doxorubicină*

Un studiu amplu, randomizat, comparativ de fază III, care a cuprins 429 pacienți cu neoplasm mamar metastazat netratat anterior, a fost realizat cu doxorubicină (50 mg/m<sup>2</sup>) în asociere cu docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) (brațul AT) comparativ cu doxorubicină (60 mg/m<sup>2</sup>) în asociere cu ciclofosfamidă (600 mg/m<sup>2</sup>) (brațul AC). Ambele regimuri s-au administrat în ziua 1 o dată la 3 săptămâni.

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

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

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

#### *DOCETAXEL KABI 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 primit chimioterapie anterioară pentru boala metastatică. O sută optzeci și șase pacienți au fost distribuite randomizat pentru a primi docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>), cu sau fără trastuzumab, dintre care 60% pacienți au primit anterior chimioterapie adjuvantă pe bază de antracicline. Docetaxel plus trastuzumab a fost eficient la pacienți, indiferent dacă au primit sau nu terapie adjuvantă cu antracicline. În acest studiu pivot, principala metodă de testare utilizată pentru a determina prezența HER2 a fost imunohistochimia (IHC). O mică parte dintre pacienți au fost testate utilizând hibridizarea *in situ* cu fluorescență (HISF). În acest studiu, 87% dintre pacienți au avut boală IHC 3+ și 95% dintre pacienții incluse au avut boală IHC 3+ și/sau pozitivă la testul HISF. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Parametru	Docetaxel plus trastuzumab <sup>1</sup> n = 92	Docetaxel <sup>1</sup> n = 94
Rata de răspuns (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) (Î 95%)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

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

<sup>1</sup> Set complet de analiză (în intenția de tratament)

<sup>2</sup> Supraviețuirea mediană estimată

### *DOCETAXEL KABI în asociere cu capecitabină*

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

### *Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici*

#### *Pacienți tratați anterior cu chimioterapice, cu sau fără radioterapie*

Într-un studiu de fază III, care a cuprins pacienți tratați anterior, timpul până la progresia bolii (12,3 săptămâni față de 7 săptămâni) și supraviețuirea globală au fost semnificativ mai mari pentru docetaxel în doză de  $75 \text{ mg/m}^2$  comparativ cu Cea mai Bună Terapie de Susținere. Supraviețuirea la 1 an a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă în brațul cu docetaxel (40%) față de CBTS (16%). La pacienții tratați cu docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  s-a redus necesarul de analgezice opioide ( $p < 0,01$ ), analgezice non-opioide ( $p < 0,01$ ), alte medicamente pentru boală ( $p = 0,06$ ) și de radioterapie ( $p < 0,01$ ) comparativ cu CBTS.

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

### *DOCETAXEL KABI în asociere cu derivați de platină la pacienții cărora nu li s-a administrat chimioterapie*

Într-un studiu de fază III, 1218 pacienți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici nerezecabil, stadiul IIIB sau IV, cu SPK de 70% sau peste și care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune, au fost distribuiți randomizat pentru docetaxel (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmat imediat de cisplatină (Cis)  $75 \text{ mg/m}^2$  timp de 30-60 minute, o dată la 3 săptămâni (TCis), docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră în asociere cu carboplatină (ASC  $6 \text{ mg/ml}$  și minut) timp de 30-60 minute o dată la 3 săptămâni, sau vinorelbina (V)  $25 \text{ mg/m}^2$  administrată în 6-10 minute în zilele 1, 8, 15, 22, urmată de cisplatină  $100 \text{ mg/m}^2$  administrată în zilele 1 ale ciclurilor o dată la 4 săptămâni (VCis).

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



	TCis n = 408	VCis n = 404	Analiză statistică
Supraviețuirea globală (Obiectivul final principal)			
Supraviețuirea mediană (luni)	11,3	10,1	Risc relativ: 1,122 [Î 97,2%: 0,937; 1,342]*
Supraviețuirea la 1 an (%)	46	41	Diferență de tratament: 5,4% [Î 95%: -1,1; 12,0]
Supraviețuirea la 2 ani (%)	21	14	Diferență de tratament: 6,2% [Î 95%: 0,2; 12,3]
Timpul median până la progresie (săptămâni):	22,0	23,0	Risc relativ: 1,032 [Î 95%: 0,876; 1,216]
Rata de răspuns global (%):	31,6	24,5	Diferență de tratament: 7,1% [Î 95%: 0,7; 13,5]

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

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

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

#### 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 într-un studiu de fază III, multicentric, randomizat (TAX 327). Un total de 1006 pacienți cu SPK  $\geq 60$  au fost distribuiți randomizat în următoarele grupuri:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, o dată la 3 săptămâni, 10 cicluri.
- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup>, administrat săptămânal în primele 5 săptămâni dintr-un ciclu de 6 săptămâni, 5 cicluri.
- Mitoxantronă 12 mg/m<sup>2</sup>, o dată la 3 săptămâni, 10 cicluri.

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

Pacienții cărora li s-a administrat docetaxel o dată la 3 săptămâni au demonstrat o supraviețuire globală semnificativ mai lungă decât cei tratați cu mitoxantronă. Prelungirea supraviețuirii observată în grupul care a primit docetaxel săptămânal, nu a fost semnificativă statistic față de grupul martor cu mitoxantronă. Obiectivele finale privind eficacitatea pentru brațul cu docetaxel față de brațul martor, sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Obiectiv final	Docetaxel o dată la 3 săptămâni	Docetaxel în fiecare săptămână	Mitoxantronă o dată la 3 săptămâni
Număr de pacienți	335	334	337
Supraviețuire mediană (luni)	18,9	17,4	16,5
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 <sup>†</sup> *	0,0094	0,3624	--

Obiectiv final	Docetaxel o dată la 3 săptămâni	Docetaxel în fiecare săptămână	Mitoxantronă o dată la 3 săptămâni
Număr de pacienți	291	282	300
Rata de răspuns a PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
Î 95%	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
valoare p*	0,0005	<0,0001	--
Număr de pacienți	153	154	157
Rata de răspuns a durerii (%)	34,6	31,2	21,7
Î 95%	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
valoare p*	0,0107	0,0798	--
Număr de pacienți	141	134	137
Rata de răspuns a tumorii (%)	12,1	8,2	6,6
Î 95%	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
valoare p*	0,1112	0,5853	--

† Test log-rank stratificat

\* Minim pentru semnificație statistic = 0,0175

\*\*PSA: Antigen specific prostatic

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

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

#### Cancer 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:

- Standardul de tratament + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, 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, 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 prostată metastazat, hormono-sensibil (STAMPEDE)

Criteriu final de evaluare	Docetaxel + standardul de tratament	Numai standardul de tratament
Număr de pacienți cu cancer de prostată metastazat	362	724
Valoarea mediană a supraviețuirii globale (luni) <b>ÎÎ 95%</b>	62 51-73	43 40-48
Risc relativ ajustat ÎÎ 95%	0,76 (0,62-0,92)	
Valoarea p <sup>a</sup>	0,005	
Supraviețuire fără eșecul tratamentului <sup>b</sup> Mediană (luni) ÎÎ 95%	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Risc relativ ajustat ÎÎ 95%	0,66 (0,57-0,76)	
Valoarea p <sup>a</sup>	< 0,001	

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 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 evaluare	Docetaxel +TDA	Numai TDA
Număr de pacienți	397	393
Supraviețuirea globală mediană (luni)		
Toți pacienții	57,6	44,0
<b>Î 95%</b>	49,1-72,8	34,4-49,1
Risc relativ ajustat	0,61	--
<b>Î 95%</b>	(0,47-0,80)	--
Valoarea p <sup>a</sup>	0,0003	--
Supraviețuire fără progresia bolii		
Mediană (luni)	19,8	11,6
<b>Î 95%</b>	16,7-22,8	10,8-14,3
Risc relativ ajustat	0,60	--
<b>Î 95%</b>	0,51-0,72	--
Valoarea p <sup>*</sup>	P<0,0001	--
Răspunsul privind valoarea PSA** la 6 luni – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
Valoarea p <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Răspunsul privind valoarea PSA** la 12 luni – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
Valoarea p <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Perioada de timp până la instalarea cancerului de prostată rezistent la castrare <sup>b</sup>		
Mediană (luni)	20,2	11,7
<b>Î 95%</b>	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Risc relativ ajustat	0,61	--
<b>Î 95%</b>	(0,51-0,72)	--
Valoarea p <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Perioada de timp până la progresia din punct de vedere clinic <sup>c</sup>		
Mediană (luni)	33,0	19,8
<b>Î 95%</b>	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Risc relativ ajustat	0,61	--
<b>Î 95%</b>	(0,50-0,75)	--
Valoarea p <sup>a*</sup>	<0,0001	--

<sup>a</sup> Variabile timp până la eveniment: test log-rank stratificat.

Variabile privind rata de răspuns: testul exact Fisher

\* valoarea p pentru scop descriptiv.

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

<sup>b</sup> Perioada de timp până la instalarea neoplasmului 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.

<sup>c</sup> 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 multicentric, deschis, randomizat, pentru a se evalua siguranța și eficacitatea docetaxel în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastro-esofagiene, care nu au primit chimioterapie anterioară pentru boala metastatică. Un

total de 445 pacienți cu SPK > 70 au fost tratați fie cu docetaxel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> în ziua 1) în asocieră cu cisplatină (C) (75 mg/m<sup>2</sup> în ziua 1) și 5-fluorouracil (F) (750 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de 5 zile) sau cisplatină (100 mg/m<sup>2</sup> în ziua 1) și 5-fluorouracil (1000 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de 5 zile). Durata unui ciclu de tratament a fost de 3 săptămâni pentru brațul TCF și de 4 săptămâni pentru brațul CF. Numărul median de cicluri administrate unui pacient a fost de 6 (interval de 1-16) pentru brațul TCF, comparativ cu 4 (interval de 1-12) pentru brațul CF. Timpul până la progresie (TPP) a fost obiectivul final principal. Reducerea riscului de progresie a fost de 32,1% și a fost asociat cu un TPP semnificativ mai lung (p = 0,0004) în favoarea brațului TCF. Supraviețuirea globală a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă (p = 0,0201) în favoarea brațului TCF, cu o reducere a riscului de mortalitate de 22,7%. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Eficacitatea docetaxelului în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric

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

\* Test log-rank nestratificat

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

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

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

Neoplasm al capului și gâtului

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)  
Siguranța și eficacitatea docetaxelului pentru tratamentul de inducție la pacienți cu carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului (CCSCG) au fost evaluate într-un studiu clinic de fază III, randomizat, deschis, multicentric (TAX 323). În acest studiu, 358 pacienți cu CCSCG avansat local, inoperabil cu status de performanță WHO 0 sau 1, au fost distribuiți randomizat într-unul dintre cele două brațe de tratament. Pacienților din brațul cu docetaxel li s-a administrat docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> urmat de cisplatină (P) 75 mg/m<sup>2</sup> urmată de 5-fluorouracil (F) 750 mg/m<sup>2</sup> pe zi în perfuzie intravenoasă continuă timp de 5 zile. Această schemă de tratament a fost administrată la fiecare trei săptămâni timp de 4 cicluri în cazul în care cel puțin un răspuns minor (≥ 25% reducere în dimensiunea tumorii măsurată bidimensional) a fost observat după 2 cicluri. La sfârșitul chimioterapiei, într-un interval minim de 4 săptămâni și într-un interval maxim de 7 săptămâni, pacienții a căror boală nu a progresat

au primit radioterapie (RT) conform ghidurilor în vigoare timp de 7 săptămâni (TPF/RT). Pacienților din brațul de tratament comparativ li s-a administrat cisplatină (P) 100 mg/m<sup>2</sup> urmat de 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de 5 zile. Această schemă de tratament a fost administrată la fiecare trei săptămâni timp de 4 cicluri în cazul în care cel puțin un răspuns minor ( $\geq 25\%$  reducere în dimensiunea tumorii măsurată bidimensional) a fost observat după 2 cicluri. La sfârșitul chimioterapiei, într-un interval minim de 4 săptămâni și într-un interval maxim de 7 săptămâni, pacienții a căror boală nu a progresat au primit radioterapie (RT) conform ghidurilor în vigoare timp de 7 săptămâni (TPF/RT). Radioterapia locoregională s-a efectuat în formă convențională (1,8 Gy - 2,0 Gy o dată pe zi, 5 zile pe săptămână cu o doză totală de 66 până la 70 Gy) sau în regim accelerat/hiperfracționat (de două ori pe zi, cu un interval de minim 6 ore între ședințe, timp de 5 zile pe săptămână). Pentru formele de radioterapie accelerată s-a recomandat o doză totală de 70 Gy, iar pentru formele de radioterapie hiperfracționată, 74 Gy. Rezecția chirurgicală a fost permisă după chimioterapie, înainte și după radioterapie. Pacienții din brațul de tratament TPF au primit profilaxie antibiotică cu ciprofloxacina 500 mg de două ori pe zi, oral, timp de 10 zile începând din a 5-a zi a fiecărui ciclu sau un echivalent. Obiectivul final principal în acest studiu, supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP), a fost semnificativ mai mare în brațul de tratament cu TPF comparativ cu PF,  $p = 0,0042$  (SFP mediană: 11,4 luni față de 8,3 luni) cu un timp de supraveghere median global de 33,7 luni. De asemenea, supraviețuirea mediană globală a fost semnificativ mai mare în favoarea brațului TPF comparativ cu PF (SG mediană: 18,6 luni față de 14,5 luni) cu o scădere a mortalității de 28%,  $p = 0,0128$ . Rezultatele în ceea ce privește eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos:

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

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

Un risc relativ sub 1 favorizează docetaxel + cisplatină + 5-FU

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

\*\* Test log-rank

\*\*\* Test chi-pătrat

*Parametrii calității vieții*

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

#### *Parametrii de beneficiu clinic*

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

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

- **Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)**

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

Pacienții din ambele brațe de tratament au primit CRT timp de 7 săptămâni după chimioterapia de inducție cu un interval minim de 3 săptămâni și nu mai târziu de 8 săptămâni după începerea ultimului ciclu (ziua 22 până la ziua 56 ale ultimului ciclu). În timpul radioterapiei, s-a administrat carboplatină (ASC 1,5) în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, maxim 7 doze. Radioterapia a fost aplicată cu echipament de megavoltaj cu fracționare o dată pe zi (2 Gy pe zi, 5 zile pe săptămână, timp de 7 săptămâni, în doză totală de 70-72 Gy). Tratamentul chirurgical la nivelul localizării principale a bolii și/sau la nivelul gâtului a putut fi luat în considerare la orice moment după încheierea CRT. Toți pacienții din brațul cu docetaxel au primit antibioterapie profilactică. Criteriul final principal de evaluare a eficacității în acest studiu, supraviețuirea globală (SG) a fost semnificativ mai mare (test log-rank,  $p = 0,0058$ ) în cazul schemei de tratament cu docetaxel, comparativ cu PF (SG mediană 70,6 față de 30,1 luni respectiv), cu reducerea riscului de mortalitate cu 30% comparativ cu PF (risc relativ (RR) = 0,70, interval de încredere (ÎI) 95% = 0,54-0,90), cu timp median de urmărire general de 41,9 luni. Criteriul final secundar de evaluare a eficacității, SFP, a demonstrat o reducere a riscului de progresie a bolii sau de deces de 29% și o îmbunătățire a SFP median cu 22 luni (35,5 luni pentru TPF și 13,1 pentru PF). De asemenea, aceasta a fost semnificativă statistic pentru RR de 0,71; ÎI 95% 0,56 - 0,90; test log-rank  $p = 0,004$ . Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos:

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

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

Un risc relativ sub 1 favorizează docetaxel+cisplatină+fluorouracil

\* test log-rank neajustat

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

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

NA-nu se aplică

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Farmacocinetica docetaxelului a fost evaluată la pacienți cu cancer după administrarea a 20-115 mg/m<sup>2</sup> în studiile de fază I. Profilul cinetic al docetaxelului nu depinde de doză și corespunde unui model farmacocinetic tricompartmental, cu timpi de înjumătățire plasmatică pentru fazele  $\alpha$ ,  $\beta$  și  $\gamma$  (terminale) de 4 minute, 36 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/m<sup>2</sup>) la pacienți, dar pe un interval de timp mai lung (peste 22 de zile) a descoperit un timp de înjumătățire 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/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, s-a realizat o medie a concentrației plasmatice maxime de 3,7  $\mu$ g/ml, cu ASC de 4,6 ore• $\mu$ g/ml. Valorile medii ale clearance-ului total și volumului relativ de distribuție la starea de echilibru au fost 21 l/oră și m<sup>2</sup>, respectiv, 113 l. Variațiile interindividuale ale clearance-ului total au fost de aproximativ 50%. Docetaxelul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de peste 95%.

### Eliminare

Un studiu cu docetaxel marcat cu <sup>14</sup>C s-a efectuat la trei pacienți cu cancer. Docetaxelul a fost eliminat prin urină și fecale, după o metabolizare oxidativă mediată de citocromul P-450 la grupul esteric terțbutil, timp de 7 zile, excreția prin urină și fecale reprezentând aproximativ 6%, respectiv 75% din



doza administrată marcată radioactiv. Aproximativ 80% din radioactivitatea regăsită în fecale se excretă în primele 48 ore după perfuzia intravenoasă, sub forma unui metabolit principal inactiv, 3 metaboliți inactivi minori și foarte mici cantități de medicament neschimbat.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstă și sex*

Analiza farmacocinetică populațională s-a efectuat cu docetaxel la 577 pacienți. Parametrii farmacocinetici estimați prin model s-au apropiat de cei estimați în studiile de fază I. Farmacocinetica docetaxelului nu a depins de vârsta sau sexul pacientului.

##### *Insuficiență hepatică*

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

##### *Retenție de lichide*

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

#### Tratament asociat

##### *Doxorubicină*

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

##### *Capecitabină*

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

##### *Cisplatină*

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

##### *Cisplatină și 5-fluorouracil*

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

##### *Prednison și dexametazonă*

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

##### *Prednison*

Nu s-a observat un efect al prednisonului asupra farmacocineticii docetaxelului.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Potențialul carcinogen al docetaxelului nu a fost studiat.

Docetaxelul a dovedit potențial genotoxic printr-un mecanism aneugen în studiile *in vitro* pe micronuclei și în testul aberațiilor cromozomiale efectuat pe celulele CHO-K1, precum și *in vivo* în testul micronucleilor la șoarece. Cu toate acestea, nu s-a dovedit mutagen în testul Ames și nici în analiza de mutație genică CHO/HGPRT. Aceste rezultate sunt în concordanță cu activitatea farmacologică a docetaxelului.

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

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

### **6.2 Incompatibilități**

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

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flaconul nedeschis  
2 ani

#### După deschiderea flaconului

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări și trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

#### După introducerea în punga pentru perfuzie

Din punct de vedere microbiologic, reconstituirea/diluarea trebuie să aibă loc în condiții controlate și aseptice și medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Odată introdusă în punga pentru perfuzie conform recomandărilor, soluția perfuzabilă de docetaxel este stabilă, dacă este păstrată la temperaturi sub 25°C, timp de 6 ore. Aceasta trebuie utilizată în decurs de 6 ore (incluzând timpul alocat administrării perfuziei intravenoase cu durata de o oră).

În plus, stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării soluției perfuzabile, preparată conform recomandărilor, a fost demonstrată pentru păstrarea în pungi care nu conțin PVC, pentru o perioadă de până la 48 de ore, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.  
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

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

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din sticlă incoloră tip I cu capacitatea de 10 ml, prevăzut cu dop din cauciuc flurotec și o capsă detașabilă din aluminiu, de culoare galbenă, conținând 8 ml concentrat.

Fiecare cutie conține un flacon.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

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

Dacă DOCETAXEL KABI concentrat sau soluție perfuzabilă, ajunge în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun. Dacă DOCETAXEL KABI concentrat sau soluție perfuzabilă, ajunge în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu multă apă.

#### Prepararea pentru administrare intravenoasă

##### Prepararea soluției perfuzabile

**NU UTILIZAȚI alt medicament care conține docetaxel, constând în 2 flacoane (concentrat și solvent) împreună cu acest medicament (DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, care conține numai 1 flacon).**

**DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă NU necesită diluare prealabilă cu un solvent și este pregătit pentru a fi adăugat în soluția perfuzabilă.**

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări și trebuie utilizat imediat după deschidere.

Dacă flacoanele sunt păstrate la frigider, numărul necesar de cutii de DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie păstrate timp de 5 minute la temperaturi sub 25°C. Poate fi necesar mai mult de un flacon de DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru a obține doza necesară pentru pacient. Extrageți printr-o tehnică aseptică doza necesară de DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă, utilizând o seringă calibrată.

#### **Concentrația de docetaxel din DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml este de 20 mg/ml.**

Volumul necesar de DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie injectat printr-o singură injecție (o singură perforare) într-o pungă sau într-un flacon pentru perfuzie, fiecare cu capacitatea de 250 ml, care conține fie soluție perfuzabilă de glucoză (5%), fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Dacă este necesară o doză de docetaxel mai mare de 190 mg, se utilizează un volum mai mare de soluție vehicul, astfel încât să nu se depășească concentrația de docetaxel de 0,74 mg/ml soluție perfuzabilă.

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

Soluția din punga pentru perfuzie trebuie utilizată în decurs de 6 ore, la temperaturi sub 25°C, incluzând perfuzia intravenoasă cu durata de o oră administrată pacientului.

Similar tuturor medicamentelor pentru administrare parenterală, soluția perfuzabilă de DOCETAXEL KABI trebuie verificată vizual înainte de utilizare, iar soluțiile care conțin precipitat trebuie aruncate.

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

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe

Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/770/003

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări – 22 mai 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației – 23 februarie 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare ml de concentrat conține docetaxel anhidru 20 mg.

Un flacon a 9 ml concentrat conține docetaxel 180 mg.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon cu concentrat conține etanol anhidru 4,5 ml (3,55 g).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Concentratul este o soluție limpede, incoloră până la galben-pal.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

#### **Neoplasm mamar**

DOCETAXEL KABI este indicat, în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă, pentru tratamentul adjuvant al pacientelor cu:

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

Pentru pacientele cu neoplasm mamar operabil, cu ganglioni limfatici negativi, tratamentul adjuvant trebuie limitat la pacientele care pot beneficia de chimioterapie, în conformitate cu criteriile stabilite la nivel internațional pentru tratamentul de primă intenție al cancerului de sân precoce (vezi pct. 5.1). DOCETAXEL KABI este indicat, în asociere cu doxorubicină, pentru tratamentul pacientelor cu neoplasm mamar avansat local sau metastazat, care nu au primit anterior tratament citotoxic pentru această afecțiune.

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

DOCETAXEL KABI este indicat, în asociere cu trastuzumab, pentru tratamentul pacientelor cu neoplasm mamar metastazat ale căror tumori exprimă în exces HER2 și care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

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

### Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

DOCETAXEL KABI este indicat pentru tratamentul pacienților cu neoplasm bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat local sau metastazat, după eșecul chimioterapiei anterioare.

DOCETAXEL KABI este indicat, în asociere cu cisplatină, pentru tratamentul pacienților cu neoplasm bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezecabil, avansat local sau metastazat, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune.

### **Neoplasm de prostată**

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

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

### **Neoplasm al capului și gâtului**

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

## **4.2 Doze și mod de administrare**

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

### Doze

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

Pentru neoplasmul de prostată metastazat, rezistent la castrare, datorită utilizării concomitente de prednison sau prednisolon, regimul de premedicație recomandat este cu dexametazonă pe cale orală, 8 mg, cu 12 ore, 3 ore și 1 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 reducerea riscului de hemotoxicitate.

Docetaxelul se administrează în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, o dată la 3 săptămâni.

### Neoplasm mamar

Pentru tratamentul adjuvant al neoplasmului mamar operabil, cu și fără interesare ganglionară, doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup>, administrată la o oră după administrarea de doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup> și ciclofosamidă 500 mg/m<sup>2</sup>, 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 avansat local sau metastazat, doza recomandată de docetaxel în monoterapie este de 100 mg/m<sup>2</sup>. Pentru tratamentul de primă linie, docetaxelul în doză de 75 mg/m<sup>2</sup> se asociază cu doxorubicină (50 mg/m<sup>2</sup>).

Doza de docetaxel recomandată în asociere cu trastuzumab este de 100 mg/m<sup>2</sup>, o dată la trei săptămâni, cu trastuzumab administrat săptămânal. În studiul pivot, perfuzia intravenoasă inițială cu docetaxel a început în ziua imediat următoare primei doze de trastuzumab. Dozele următoare de docetaxel au fost administrate imediat după terminarea perfuziei intravenoase cu trastuzumab, dacă doza precedentă de trastuzumab a fost bine tolerată. Pentru informații privind doza și modul de administrare ale trastuzumabului, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab.

În asociere cu capecitabină, doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup>, o dată la trei săptămâni și capecitabină în doză de 1250 mg/m<sup>2</sup>, de două ori pe zi (în interval de 30 minute după masă), timp de 2 săptămâni, urmate de 1 săptămână pauză. Pentru calculul dozei de capecitabină în funcție de suprafața corporală, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.

#### Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

La pacienții cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, netratați anterior cu chimioterapie, regimul de doze recomandat este docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, urmat imediat de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup>, timp de 30-60 minute. Pentru tratamentul după eșec al chimioterapiei anterioare cu compuși pe bază de platină, doza recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie.

#### Neoplasm de prostată

##### *Cancer de prostată metastazat, rezistent la castrare*

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup>. Se administrează continuu prednison sau prednisolon 5 mg de două ori pe zi, pe cale orală (vezi pct. 5.1).

##### *Cancer de prostată metastazat, hormono-sensibil*

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 până la 3 ore (ambele numai în prima zi), urmate de 5-fluorouracil 750 mg/m<sup>2</sup> pe zi, administrat în perfuzie intravenoasă continuă cu durată de 24 ore, timp de 5 zile, începând de la sfârșitul perfuziei intravenoase cu cisplatină. Tratamentul se repetă o dată la trei săptămâni. Pacienții trebuie să primească premedicație cu antiemetice și hidratare adecvată pentru administrarea cisplatinei. Trebuie să se utilizeze profilactic G-CSF pentru reducerea riscului de hemotoxicitate (vezi, de asemenea, "Ajustarea dozelor în timpul tratamentului").

#### Neoplasm al capului și gâtului

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

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)  
Pentru tratamentul de inducție al carcinomului cu celule scuamoase, avansat local, inoperabil, al capului și gâtului (CCSCG), doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> timp de 1 oră, în prima zi, urmate de 5-fluorouracil în perfuzie intravenoasă continuă cu 750 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de cinci zile. Acest regim terapeutic se administrează la fiecare 3 săptămâni, timp de 4 cicluri. După chimioterapie, pacienții trebuie să urmeze radioterapie.
- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)  
Pentru tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase, avansat local (tehnic nerezecabil, tratament chirurgical puțin probabil și ținând păstrarea organului), al

capului și gâtului (CCSCG), doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră în ziua 1, urmată de cisplatină 100 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup> 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 neutrofilelor este  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>. La pacienții care în timpul tratamentului cu docetaxel au avut neutropenie febrilă, număr de neutrofile  $< 500$  celule/mm<sup>3</sup> timp de mai mult de o săptămână, reacții cutanate severe sau cumulative sau neuropatie periferică severă, doza de docetaxel trebuie redusă de la 100 mg/m<sup>2</sup> la 75 mg/m<sup>2</sup> și/sau de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacții la doza de 60 mg/m<sup>2</sup>, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

#### Tratament adjuvant pentru neoplasmul mamar

Trebuie luată în considerare profilaxia primară cu G-CSF la pacienții la care se administrează tratament adjuvant cu docetaxel, doxorubicină și ciclofosfamidă (TAC) pentru neoplasm mamar. La pacienții care prezintă neutropenie febrilă și/sau infecție neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă la 60 mg/m<sup>2</sup> în toate ciclurile următoare (vezi pct. 4.4 și 4.8). La pacienții care au stomatită de gradul 3 sau 4, trebuie redusă doza de docetaxel la 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### În asociere cu cisplatină

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

#### În asociere cu capecitabină

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

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

#### În asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

Dacă în pofida utilizării de G-CSF survine un episod de neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Dacă survin episoade ulterioare de neutropenie complicată, doza de docetaxel trebuie redusă de la 60 la 45 mg/m<sup>2</sup>. În caz de trombocitopenie de grad 4, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacienții nu trebuie rețrați cu cicluri ulterioare de docetaxel până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare  $> 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele la o valoare  $> 100000$  celule/mm<sup>3</sup>. Dacă aceste fenomene toxice persistă, tratamentul se întrerupe definitiv (vezi pct. 4.4).



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

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

Pentru ajustarea dozelor de cisplatină și 5-FU, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

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

#### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți cu insuficiență hepatică

Pe baza datelor de farmacocinetică obținute după administrarea de docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienții cu bilirubinemie > LSVN și/sau ALT și AST > 3,5 ori LSVN, asociată cu valori ale fosfatazei alcaline > 6 ori LSVN, nu se pot face recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul se va administra numai dacă este strict indicat.

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

##### Copii și adolescenți

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

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

##### Vârstnici

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, nu există instrucțiuni speciale privind administrarea la vârstnici. În cazul asocierii cu capecitabină, la pacienții cu vârsta de 60 ani și peste, se recomandă o reducere a 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.

Pacienți care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile  $< 1500$  celule/mm<sup>3</sup>.

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

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

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul neoplasmului mamar și al neoplasmului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, o premedicație cu un glucocorticoid pe cale orală, cum este dexametazonă 16 mg pe zi (de exemplu 8 mg de 2 ori pe zi) timp de 3 zile, începând cu o zi înainte de administrarea docetaxelului, în absența contraindicațiilor corticoterapiei, poate reduce incidența și severitatea retenției de lichide, precum și severitatea reacțiilor de hipersensibilitate. În cazul neoplasmului de prostată, premedicația constă în administrarea de dexametazonă 8 mg, oral, cu 12 ore, 3 ore și 1 oră înainte de administrarea perfuziei intravenoase cu docetaxel (vezi pct. 4.2).

#### Hematologie

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

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

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

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

#### Reacții gastro-intestinale

Se recomandă prudență în cazul pacienților cu neutropenie, mai ales la cei la care există risc de apariție a complicațiilor gastro-intestinale. 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 gastro-intestinală (vezi pct. 4.2, 4.4 Hematologie și 4.8).

#### Reacții de hipersensibilitate

Pacienții trebuie supravegheați cu atenție pentru apariția reacțiilor de hipersensibilitate, îndeosebi în timpul primei și celei de-a doua perfuzii intravenoase. Reacțiile de hipersensibilitate pot să apară în decurs de câteva minute după începerea perfuziei intravenoase cu docetaxel, de aceea trebuie să fie disponibile mijloace de tratament al hipotensiunii arteriale și bronhospasmului. În cazul în care apar reacții de hipersensibilitate, simptomele minore, cum sunt hiperemia facială tranzitorie sau reacțiile cutanate localizate, nu necesită întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, reacțiile severe, cum sunt hipotensiunea arterială severă, bronhospasmul sau erupțiile cutanate tranzitorii/eritemul generalizate, necesită întreruperea imediată și definitivă a docetaxelului și instituirea tratamentului adecvat. Pacienții care au avut reacții severe de hipersensibilitate nu mai trebuie tratați cu docetaxel. Pacienții care au prezentat anterior o reacție de hipersensibilitate la paclitaxel pot prezenta riscul de a dezvolta o reacție de hipersensibilitate la docetaxel, inclusiv o reacție de hipersensibilitate mai severă. 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 tălpilor) cu edem, urmat de descumare. S-au raportat simptome severe cum sunt erupții cutanate urmate de descumare, care au dus la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu docetaxel (vezi pct. 4.2).

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 trebuie 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 supravegheați cu atenție.

### Tulburări respiratorii

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

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

### Pacienți cu insuficiență hepatică

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

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

În studiul clinic pivot, în care s-a asociat cisplatină și 5-fluorouracil pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric, au fost excluși pacienții cu ALT și/sau AST > 1,5 × LSVN, asociat cu fosfatază alcalină > 2,5 × LSVN și bilirubină > 1 × LSVN; pentru acești pacienți, nu se pot face recomandări privind reducerea dozei, iar docetaxelul se va administra numai dacă este strict indicat.

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

#### Pacienți cu insuficiență renală

Nu există date disponibile cu privire la pacienții cu funcție renală sever afectată, tratați cu docetaxel.

#### Sistem nervos

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

#### Toxicitate cardiacă

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

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

Aritmia ventriculară, inclusiv tahicardia ventriculară (uneori letală), a fost raportată la pacienți care au fost tratați cu docetaxel în scheme de tratament ce includeau doxorubicină, 5-fluorouracil și/sau ciclofosfamidă (vezi pct. 4.8).

Se recomandă evaluarea 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, sunt recomandate 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 4 luni după încetarea tratamentului cu docetaxel (vezi pct. 4.6).

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

#### Precauții suplimentare pentru utilizare în tratamentul adjuvant al cancerului de sân

##### Neutropenia complicată

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

##### Reacții gastro-intestinale

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

##### Insuficiența cardiacă congestivă (ICC)

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

##### Pacienți cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi

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

##### Vârstnici

##### Precauții de utilizare în tratamentul adjuvant al cancerului mamar

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

##### Precauții de utilizare în cancerul de prostată rezistent la castrare

Într-un studiu privind cancerul de prostată (TAX 327), din 333 pacienți tratați cu docetaxel, o dată la trei săptămâni, 209 pacienți aveau 65 ani sau peste și 68 pacienți aveau peste 75 ani. La pacienții tratați cu docetaxel o dată la trei săptămâni, incidența modificărilor unghiale atribuite tratamentului a fost cu  $\geq 10\%$  mai mare la pacienții în vârstă de 65 ani sau peste, comparativ cu pacienții mai tineri. Incidența febrei, diareei, anorexiei și edemului periferic atribuite tratamentului a fost cu  $\geq 10\%$  mai mare la pacienții în vârstă de 75 ani sau peste, față de cei sub 65 ani.

##### 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 neoplasmului 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  $\geq 65$  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 studiul privind cancerul gastric, dintre 300 pacienți (221 pacienți în partea de fază III a studiului și 79 pacienți în partea de fază II a studiului) tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil, 74 erau în vârstă de 65 ani sau peste și 4 pacienți erau în vârstă de 75 ani sau peste. Incidența evenimentelor adverse grave a fost mai mare la persoanele vârstnice, comparativ cu pacienții mai tineri. Incidența următoarelor evenimente adverse (de toate gradele): letargie, stomatită, infecție

neutropenică, a fost cu  $\geq 10\%$  mai mare la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste comparativ cu pacienții mai tineri.

Persoanele vârstnice tratate cu TCF trebuie supravegheate cu atenție.

## Excipienți

Acest medicament conține 3,55 g de alcool (etanol) per fiecare 9 ml, echivalent cu 39,5% m/v. Cantitatea dintr-o doză de 9 ml este echivalentă cu 88,9 ml bere sau 35,6 ml vin.

Are efecte nocive asupra persoanelor care suferă de alcoolism.

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

Deoarece acest medicament este administrat de regulă lent, într-o perioadă de o oră, efectele determinate de alcool pot fi mai scăzute.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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.

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

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

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

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

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

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### 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 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 docetaxelului la femeile gravide. Docetaxelul s-a dovedit atât embriotoxic, cât și fetotoxic la iepure și șobolan. Asemenea altor medicamente citotoxice, docetaxelul poate determina efecte nocive asupra fătului, dacă este administrat femeilor gravide. De aceea, docetaxelul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care prezintă indicație fermă.

### Alăptarea

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

### Fertilitatea

Studiile la animale au arătat că docetaxelul poate afecta fertilitatea la bărbați (vezi pct. 5.3). Prin urmare, bărbații tratați cu docetaxel trebuie să ceară sfatul privind oportunitatea conservării spermei înainte de tratament.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cantitatea de alcool din acest medicament și reacțiile adverse ale medicamentului pot afecta negativ capacitatea de a conduce vehicule sau 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

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

- 1312 și 121 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în monoterapie 100 mg/m<sup>2</sup>, respectiv 75 mg/m<sup>2</sup>.
- 258 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu doxorubicină.
- 406 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu cisplatină.
- 92 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu trastuzumab.
- 255 pacienți cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu capecitabină.
- 332 pacienți (TAX327) cărora li 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) cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă (sunt prezentate evenimentele adverse semnificative clinic, atribuite tratamentului).
- 300 pacienți cu adenocarcinom gastric (221 pacienți în partea de fază III a studiului și 79 pacienți în partea de fază II) cărora li s-a administrat docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (sunt prezentate evenimentele adverse semnificative clinic, atribuite tratamentului).
- 174 și 251 pacienți cu neoplasm al capului și gâtului cărora li 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 au fost descrise utilizând criteriile uzuale de toxicitate ale NCI (gradul 3 = G3; gradul 3-4 = G3/4; gradul 4 = G4), termenii COSTART și MedDRA. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Cele mai frecvent raportate reacții adverse ale docetaxel în monoterapie sunt: neutropenie (care a fost reversibilă și nu a fost cumulativă; durata mediană de atingere a valorii minime a fost de 7 zile, iar durata mediană a neutropeniei severe ( $< 500$  celule/mm<sup>3</sup>) 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 (de orice grad) raportate cu o proporție  $\geq 10\%$ . Față de docetaxel în monoterapie, în brațul cu trastuzumab în asociere s-a observat o creștere a incidenței EAG (40% față de 31%) și a EA de grad 4 (34% față de 23%).

Pentru asocierea cu capecitabină sunt prezentate cele mai frecvente reacții adverse atribuite tratamentului ( $\geq 5\%$ ) raportate într-un studiu de fază III la pacienți cu neoplasm mamar cu eșec la tratamentul cu antraciclină (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 de criterii comune privind terminologia evenimentelor adverse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events 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 începerea perfuziei intravenoase cu docetaxel și au fost, de obicei, ușoare până la moderate. Cele mai frecvent raportate simptome au fost eritem facial tranzitoriu, erupții cutanate cu sau fără prurit, senzație de constricție toracică, durere lombară, dispnee și febră sau frisoane. Reacțiile severe au fost caracterizate prin hipotensiune arterială și/sau bronhospasm sau erupții cutanate tranzitorii/eritem generalizate (vezi pct. 4.4).

#### Tulburări ale sistemului nervos

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



### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

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

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Reacțiile la nivelul locului de perfuzie au fost în general ușoare și au constat în hiperpigmentare, inflamație, eritem sau uscăciune a pielii, flebită sau extravazare și ectazie venoasă. Retenția de lichide include evenimente ca edem periferic și, mai puțin frecvent, efuziune pleurală, efuziune pericardică, ascită și creștere în greutate. Edemul periferic debutează de obicei la extremitățile declive și poate deveni generalizat, cu o creștere în greutate de 3 kg sau peste. Retenția de lichide este cumulativă ca incidență și severitate (vezi pct. 4.4).

### Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 5,7%; incluzând sepsis și pneumonie, letale în 1,7%)	Infecții asociate cu neutropenie G4 (G3/4: 4,6%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 76,4%); Anemie (G3/4: 8,9%); Neutropenie febrilă	Trombocitopenie (G4: 0,2%)	
Tulburări ale sistemului imunitar	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		Aritmie (G3/4: 0,7%)	Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială; Hipertensiune arterială; Hemoragii	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee (severă: 2,7%)		

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie

*Tulburări hematologice și limfatice*

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

*Tulburări ale sistemului nervos*

Sunt disponibile date privind reversibilitatea la 35,3% din pacienți la care a apărut neurotoxicitate după tratamentul cu docetaxel administrat în doză de 100 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie. Aceste evenimente au fost reversibile spontan în decurs de 3 luni.

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

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

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Doza mediană cumulativă la întreruperea definitivă a tratamentului a fost peste 1000 mg/m<sup>2</sup>, iar perioada mediană de reversibilitate a retenției de lichide a fost de 16,4 săptămâni (interval de 0 până la 42 săptămâni). Debutul retenției moderate și severe este întârziat (doza mediană cumulativă: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) la pacienții cu premedicație comparativ cu pacienții fără premedicație (doza mediană cumulativă: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); cu toate acestea, a fost raportată la câțiva pacienți în timpul primelor cicluri de tratament.

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecții (G3/4: 5%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 54,2%); Anemie (G3/4: 10,8%); Trombocitopenie (G4: 1,7%)	Neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar		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		Aritmie (fără a fi severă)
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 3,3%); Stomatită (G3/4: 1,7%); Vărsături (G3/4: 0,8%); Diaree (G3/4: 1,7%)	Constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Reacție cutanată (G3/4: 0,8%)	Afecțiuni unghiale (severe: 0,8%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (severă: 12,4%); Retenție de lichide (severă: 0,8%); Durere	
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (<2%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu doxorubicină

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 7,8%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 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 (G3/4: 0,4%)	
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă; Aritmie (fără a fi severă)	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 5%); Stomatită (G3/4: 7,8%); Diaree (G3/4: 6,2%); Vărsături (G3/4: 5%); Constipație		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Afectări unghiale (severe: 0,4%); Reacție cutanată (fără a fi severă)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (severă: 8,1%); Retenție de lichide (severă: 1,2%); Durere	Reacție la locul perfuziei intravenoase	
Investigații diagnostice		Creșterea bilirubinemiei G3/4 (< 2,5 %); Creșterea fosfatazei alcaline serice G3/4 (< 2,5 %)	Creșterea AST de G3/4 (1 %); Creșterea ALT de G3/4 (< 1 %)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 5,7%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G4: 51,5%); Anemie (G3/4: 6,9%); Trombocitopenie (G4: 0,5%)	Neutropenie febrilă	
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (G3/4: 2,5%)		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		
Tulburări ale sistemului nevros	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	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
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 ALT de G3/4 (1,3%)	Creșterea AST de G3/4 (0,5%); Creșterea fosfatazei alcaline serice de G3/4 (0,3%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu trastuzumab

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 32%); Neutropenie febrilă (include neutropenia asociată cu febră și utilizare de antibiotice) sau sepsis neutropenic	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	
Tulburări psihice	Insomnie	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Parestezie; Cefalee; Disgeuzie; Hipoestezie	
Tulburări oculare	Hipersecreție lacrimală; Conjunctivită	
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Limfedem	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis; Durere faringolaringiană; Nazofaringită; Dispnee; Tuse; Rinoree	
Tulburări gastro-intestinale	Greață; Diaree; Vărsături; Constipație; Stomatită; Dispepsie; Durere abdominală	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Eritem; Erupții cutanate tranzitorii; Afectări unghiale	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie; Artralgie; Durere la nivelul extremităților; Durere osoasă; Durere lombară	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie; Edem periferic; Febră; Fatigabilitate; Inflamație a mucoaselor; Durere; Manifestări asemănătoare gripei; Durere toracică; Frisoane	Letargie
Investigații diagnostice	Creștere în greutate	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu trastuzumab

*Tulburări hematologice și limfatice*

Foarte frecvente: Toxicitatea hematologică a fost crescută la pacienții cărora li 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/m<sup>2</sup> este cunoscut că determină neutropenie la 97% dintre pacienți, dintre care, 76% de grad 4, pe baza valorilor minime ale numărului de celule. Incidența neutropeniei febrile/sepsisului neutropenic a fost, de asemenea, crescută la pacienții tratați cu Herceptin plus docetaxel (23% față de 17% la pacienții tratați cu docetaxel în monoterapie).

*Tulburări cardiace*

Insuficiența cardiacă simptomatică a fost raportată la 2,2% dintre pacienții tratați cu docetaxel plus trastuzumab comparativ cu 0% pacienți la care s-a administrat docetaxel în monoterapie. În brațul de tratament cu docetaxel plus trastuzumab, la 64% dintre pacienți se administrase anterior o antraciclina ca tratament adjuvant, comparativ cu 55% în brațul de tratament cu docetaxel în monoterapie.

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul mamar la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu capecitabină

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări		Candidoză orală (G3/4: <1%)
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 63%); Anemie (G3/4: 10%)	Trombocitopenie (G3/4: 3%)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 1%); Scăderea apetitului alimentar	Deshidratare (G3/4: 2%)
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie (G3/4: <1%); Parestezie (G3/4: <1%)	Amețeli; Cefalee (G3/4: <1%); Neuropatie periferică
Tulburări oculare	Hipersecreție lacrimală	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere faringolaringiană (G3/4: 2%)	Dispnee (G3/4: 1%); Tuse (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4: <1%)
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită (G3/4: 18%); Diaree (G3/4: 14%); Greață (G3/4: 6%); Vărsături (G3/4: 4%); Constipație (G3/4: 1%); Durere abdominală (G3/4: 2%); Dispepsie	Durere în abdomenul superior; Xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Sindrom mână/picior (G3/4: 24%); Alopecie (G3/4: 6%); Afectări unghiale (G3/4: 2%)	Dermatită; Erupții cutanate eritematoase (G3/4: <1%); Decolorare unghială; Oniciliză (G3/4: 1%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 2%); Artralgie (G3/4: 1%)	Durere la nivelul extremităților (G3/4: <1%); Durere lombară (G3/4: 1%);
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (G3/4: 3%); Febră (G3/4: 1%); Fatigabilitate/slăbiciune (G3/4: 5%); Edem periferic (G3/4: 1%);	Letargie; Durere
Investigații diagnostice		Scădere în greutate; Creșterea bilirubinemiei G3/4 (9%)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul de prostată metastazat, rezistent la castrare, la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu prednison sau prednisolon

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 3,3%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 32%); Anemie (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenie (G3/4: 0,6%); Neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (G3/4: 0,6%)
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 0,6%)	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzitivă periferică (G3/4: 1,2%); Disgeuzie (G3/4: 0%)	Neuropatie motorie periferică (G3/4: 0%)
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală (G3/4: 0,6%)
Tulburări cardiace		Disfuncție ventriculară stângă (G3/4: 0,3%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Epistaxis (G3/4: 0%); Dispnee (G3/4: 0,6%); Tuse (G3/4: 0%)
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 2,4%); Diaree (G3/4: 1,2%); Stomatită/Faringită (G3/4: 0,9%); Vărsături (G3/4: 1,2%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie; Afectări unghiale (fără a fi severe)	Erupții cutanate exfoliative (G3/4: 0,3%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie (G3/4: 0,3%); Mialgie (G3/4: 0,3%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	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, la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu prednison sau prednisolon și TDA (studiul STAMPEDE)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	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 senzorială periferică (≥G3: 2%) <sup>a</sup> Cefalee	Amețeli



Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
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%) <sup>a</sup> 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%)

<sup>a</sup> Provenite din studiul GETUG AFU15

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute la administrarea tratamentului adjuvant cu DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă la pacienți cu neoplasm mamar cu ganglioni limfatici pozitivi (TAX 316) și ganglioni limfatici negativi (GEICAM 9805) - date cumulate

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 2,4 %); Infecție neutropenică (G3/4: 2,6%)		
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie (G3/4: 3 %); Neutropenie (G3/4: 59,2%); Trombocitopenie (G3/4: 1,6%); Neutropenie febrilă (G3/4: NA)		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (G3/4: 0,6%)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 1,5%)		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
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%)	Hipersecreție lacrimală (G3/4: < 0,1%)	
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 0,2%)	
Tulburări vasculare	Bufeuri (G3/4: 0,5%)	Hipotensiune arterială (G3/4: 0%); Flebită (G3/4: 0%)	Limfedem (G3/4: 0%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse (G3/4: 0%)	
Tulburări gastro-intestinale	Greață (G3/4: 5,0%); Stomatită (G3/4: 6,0%); Vărsături (G3/4: 4,2%); Diaree (G3/4: 3,4%); Constipație (G3/4: 0,5%)	Durere abdominală (G3/4: 0,4%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (persistentă: < 3%); Afecțiuni cutanate (G3/4: 0,6%); Afectări unghiale (G3/4: 0,4%)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (G3/4: 0,7%); Artralgie (G3/4: 0,2%)		
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Amenoree (G3/4: NA)		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie (G3/4: 10,0%); Febră (G3/4: NA); Edem periferic (G3/4: 0,2%)		
Investigații diagnostice		Creștere în greutate (G3/4: 0%); Scădere în greutate (G3/4: 0,2%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute la administrarea tratamentului adjuvant cu DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă la pacienți cu neoplasm mamar cu ganglioni limfatici pozitivi (TAX 316) și ganglioni limfatici negativi (GEICAM 9805)

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

În studiul TAX316, neuropatia senzitivă periferică a debutat în timpul perioadei de tratament 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 finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 8 ani), neuropatia senzorială periferică a fost observată ca fiind 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 ce a debutat în timpul perioadei de tratament, a persistat în timpul perioadei de urmărire la 10 pacienți (1,9%) din brațul TAC și la 4 pacienți (0,8%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de

urmărire de 10 ani și 5 luni), neuropatia senzorială periferică 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 cardiace*

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

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 finalul perioadei de urmărire (valoare mediană efectivă a timpului de urmărire de 10 ani și 5 luni), în brațul TAC niciun pacient nu a prezentat ICC și 1 pacient a decedat din cauza cardiomiopatiei dilatative, iar în brațul FAC, ICC a fost observată în evoluție la 1 pacient (0,2%).

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

În studiul TAX 316, persistența alopeciei pe parcursul perioadei de urmărire, după sfârșitul chimioterapiei, a fost raportată la 687 din 744 de pacienți (92,3%) tratați cu TAC și 645 din 736 de pacienți (87,6%) tratați cu FAC.

La sfârșitul perioadei de urmărire (mediana perioadei efective de urmărire de 8 ani), s-a observat că alopecia este în evoluție la 29 de pacienți (3,9%) tratați cu TAC și 16 pacienți (2,2%) tratați cu FAC. În studiul GEICAM 9805, alopecia care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat pe parcursul perioadei de urmărire a fost observată ca fiind în evoluție la 49 de pacienți (9,2%) din brațul TAC și la 35 de pacienți (6,7%) din brațul FAC. Alopecia legată de medicamentul de investigat a apărut sau s-a agravat în timpul perioadei de urmărire la 42 de pacienți (7,9%) din brațul TAC și la 30 de pacienți (5,8%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului 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 TAX316, amenoreea care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul perioadei de urmărire, după încheierea chimioterapiei, a fost raportată la 202 din 744 de paciente (27,2%) din brațul TAC și la 125 din 736 de paciente (17,0%) din brațul FAC. Amenoreea a fost observată ca fiind în evoluție la finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 8 ani) la 121 din 744 de paciente (16,3%) din brațul TAC și la 86 de paciente (11,7%) din brațul FAC.

În studiul GEICAM 9805, amenoreea care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul 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 finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 10 ani și 5 luni), amenoreea a fost observată ca fiind în evoluție 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 perioadei de tratament și a persistat în timpul perioadei de urmărire, după încheierea chimioterapiei, a fost observat la 119 din 744 de pacienți (16,0%) din brațul TAC și la 23 din 736 de pacienți (3,1%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană efectivă a timpului de urmărire de 8 ani), edemul periferic a fost în evoluție la 19 pacienți (2,6%) din brațul TAC și la 4 pacienți (0,5%) din brațul FAC.

În studiul TAX316, limfedemul care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul perioadei de urmărire, după încheierea chimioterapiei, a fost raportat la 11 din 744 de pacienți (1,5%) din brațul TAC și la 1 din 736 de pacienți (0,1%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană efectivă a timpului de urmărire de 8 ani), limfedemul a fost observat ca fiind în evoluție la 6 pacienți (0,8%) din brațul TAC și la 1 pacient (0,1%) din brațul FAC.

În studiul TAX316, astenia care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul perioadei de urmărire, după încheierea chimioterapiei, a fost raportată la 236 din 744 de pacienți (31,7%) din brațul TAC și la 180 din 736 de pacienți (24,5%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană efectivă a timpului de urmărire de 8 ani), astenia a fost observată ca fiind în evoluție la 29 de pacienți (3,9%) din brațul TAC și la 16 pacienți (2,2%) din brațul FAC.

În studiul GEICAM 9805, edemul periferic care a debutat în timpul perioadei de tratament, a persistat în timpul perioadei de urmărire la 4 pacienți (0,8%) din brațul TAC și la 2 pacienți (0,4%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 10 ani și 5 luni), niciun pacient (0%) din brațul TAC nu a prezentat edem periferic și s-a observat că 1 pacient (0,2%) din brațul FAC prezenta edem periferic în evoluție.

Limfedemul care a debutat în timpul perioadei de tratament, a persistat în timpul perioadei de urmărire la 5 pacienți (0,9%) din brațul TAC și la 2 pacienți (0,4%) din brațul FAC. La finalul perioadei de urmărire, limfedemul a fost observat ca fiind în evoluție la 4 pacienți (0,8%) din brațul TAC și la 1 pacient (0,2%) din brațul FAC.

Astenia care a debutat în timpul perioadei de tratament și a persistat în timpul 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 finalul perioadei de urmărire, astenia a fost observată ca fiind în evoluție 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 studiul TAX 316, leucemia acută a fost raportată la 3 din 744 de pacienți (0,4%) tratați cu TAC și la 1 din 736 de pacienți (0,1%) tratați cu FAC. Un pacient (0,1%) din brațul TAC și 1 pacient (0,1%) din brațul FAC au decedat din cauza leucemiei mieloide acute în timpul perioadei de urmărire (valoare mediană a timpului de urmărire de 8 ani). Sindromul mielodisplazic a fost raportat la 2 din 744 de pacienți (0,3%) tratați cu TAC și la 1 din 736 de pacienți (0,1%) tratați cu FAC.

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

#### *Complicații neutropenice*

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

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

	<b>Fără profilaxie primară cu G-CSF (n=111) n (%)</b>	<b>Cu profilaxie primară cu G-CSF (n=421) n (%)</b>
Neutropenie (grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropenie febrilă	28 (25,2)	23 (5,5)
Infecție neutropenică	14 (12,6)	21 (5,0)
Infecție neutropenică (grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în carcinomul gastric de tip adenocarcinom la administrarea  
DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente
Infecții și infestări	Infecție neutropenică; Infecție (G3/4: 11,7%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie (G3/4: 20,9%); Neutropenie (G3/4: 83,2%); Trombocitopenie (G3/4: 8,8%); Neutropenie febrilă	
Tulburări ale sistemului imunitar	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%)	Amețeală (G3/4: 2,3%); Neuropatie motorie periferică (G3/4: 1,3%)
Tulburări oculare		Hipersecreție lacrimală (G3/4: 0%)
Tulburări acustice și vestibulare		Tulburări ale auzului (G3/4: 0%)
Tulburări cardiace		Aritmie (G3/4: 1,0%)
Tulburări gastro-intestinale	Diaree (G3/4: 19,7%); Greață (G3/4: 16%); Stomatită (G3/4: 23,7%); Vărsături (G3/4: 14,3%)	Constipație (G3/4: 1,0%); Durere gastro-intestinală (G3/4: 1,0%); Esofagită/disfagie/odinofagie (G3/4: 0,7%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (G3/4: 4,0%)	Erupții cutanate pruriginoase (G3/4: 0,7%); Afectări unghiale (G3/4: 0,7%); Exfoliere cutanată (G3/4: 0%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 19,0%); Febră (G3/4: 2,3%); Retenție de lichide (severă/care amenință viața: 1%)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate, apărute în carcinomul gastric de tip adenocarcinom la administrarea DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

*Tulburări hematologice și limfatice*

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

Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute în neoplasmul capului și gâtului la administrarea  
DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 6,3%); Infecție neutropenică		
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusive chisturi și polipi)		Durere 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 senzitivă (G3/4: 0,6%)	Amețea	
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; Xerodermie; Exfoliere cutanată (G3/4: 0,6%)	
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie (G3/4: 0,6%)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 3,4%); Pirexie (G3/4: 0,6%); Retenție de lichide; Edeme		
Investigații diagnostice		Creștere în greutate	

- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)

Baza de date MEdDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse foarte frecvente	Reacții adverse frecvente	Reacții adverse mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție (G3/4: 3,6%)	Infecție neutropenică	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)		Durere de tip neoplazic (G3/4: 1,2%)	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (G3/4: 83,5%); Anaemie (G3/4: 12,4%); Trombocitopenie (G3/4: 4,0%); Neutropenie febrilă		
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie (G3/4: 12,0%)		
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie/Parosmie (G3/4: 0,4%); Neuropatie periferică senzitivă (G3/4: 1,2%)	Amețeală (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 (G3/4: 12,0%); Constipație (G3/4: 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	Xerodermie; Exfoliere cutanată	
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie (G3/4: 0,4%)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Letargie (G3/4: 4,0%); Pirexie (G3/4: 3,6%); Retenție de lichide (G3/4: 1,2%); Edeme (G3/4: 1,2%)		
Investigații diagnostice	Scădere în greutate		Creștere în greutate

## Experiența după punerea pe piață

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

Au fost raportate (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*

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

### *Tulburări ale sistemului imunitar*

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

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate (frecvență necunoscută) în cazul utilizării de docetaxel, la pacienți care au prezentat anterior reacții de hipersensibilitate la utilizarea de paclitaxel.

### *Tulburări ale sistemului nervos*

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

### *Tulburări oculare*

Au fost raportate cazuri foarte rare de tulburări de vedere tranzitorii (flash-uri, fosfene, scotoame) care apar tipic în timpul perfuziei intravenoase a medicamentului și în asociere cu reacțiile de hipersensibilitate. Acestea au fost reversibile la întreruperea definitivă a perfuziei intravenoase. Au fost raportate cazuri rare de lăcrimare cu sau fără conjunctivită, în urma obstrucției canalului nazolacrimal, 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 pierderea auzului.

### *Tulburări cardiace*

Au fost raportate cazuri rare de infarct miocardic.

Aritmia ventriculară, inclusiv tahicardia ventriculară (frecvență necunoscută), uneori letală, a fost raportată la pacienți tratați cu docetaxel în scheme de tratament ce includeau doxorubicină, 5-fluorouracil și/sau ciclofosfamidă.

### *Tulburări vasculare*

Rar, au fost raportate evenimente tromboembolice venoase.

### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

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

### *Tulburări gastro-intestinale*

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

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

Au fost raportate cazuri rare de ileus și obstrucție intestinală.

### *Tulburări hepatobiliare*



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

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

La 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 și pustuloza exantematoasă acută generalizată (PEAG). La docetaxel au fost raportate modificări asemănătoare sclerodermiei, precedate, de obicei, de limfedem periferic. Au fost raportate cazuri de alopecie permanentă (frecvență necunoscută).

#### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

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

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Rar a fost raportată reactivarea fenomenelor post-iradiere.

Reactivarea reacțiilor de la nivelul locului de injectare (recurența reacțiilor cutanate la nivelul unui loc unde s-a produs anterior o extravazare, după administrarea de docetaxel într-un loc diferit) a fost observată la nivelul locului unde s-a produs anterior o extravazare (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 hipopotasemie, hipomagneziemie și hipocalcemie, acestea fiind de obicei asociate cu tulburări gastrointestinale și, în mod 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 prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, alcaloizi din plante și alte produse naturale, 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 o scădere marcată a tubulinei libere. Legarea docetaxelului de microtubuli nu modifică numărul de protofilamente.

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

## Efecte farmacodinamice

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

## Eficacitate și siguranță clinică

### Neoplasm mamar

*DOCETAXEL KABI în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă: tratament adjuvant*

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

Datele dintr-un studiu clinic multicentric deschis, randomizat, susțin utilizarea docetaxel pentru tratamentul adjuvant al pacientelor cu neoplasm mamar operabil cu ganglioni pozitivi și SPK  $\geq 80\%$ , cu vârste între 18 și 70 ani. După stratificarea în funcție de numărul de ganglioni limfatici pozitivi (1-3, 4+), 1491 paciente au fost distribuite randomizat pentru a li se administra fie docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> la 1 oră după doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup> și ciclofosfamidă 500 mg/m<sup>2</sup> (brațul TAC), fie doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup>, urmată de fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> și ciclofosfamidă 500 mg/m<sup>2</sup> (brațul FAC). Ambele regimuri s-au administrat o dată la 3 săptămâni, 6 cicluri. Docetaxel a fost administrat în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, iar toate celelalte medicamente au fost administrate intravenos *in bolus*, în ziua 1. G-CSF s-a administrat ca profilaxie secundară la pacientele care au avut neutropenie complicată (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție). Pacientele din brațul TAC au primit profilaxie antibiotică cu ciprofloxacină 500 mg oral, de două ori pe zi, timp de 10 zile, începând cu ziua 5 a fiecărui ciclu sau echivalent. În ambele brațe, după ultimul ciclu de chimioterapie, pacientele cu receptori estrogenici și/sau progesteronici pozitivi au primit tamoxifen 20 mg/zi, timp de până la 5 ani. Radioterapia adjuvantă a fost prescrisă în funcție de ghidurile în vigoare în instituțiile respective, la 69% din pacientele care au primit TAC și la 72% din pacientele care au primit FAC. Au fost realizate două analize interimare și o analiză finală. Prima analiză interimară a fost planificată la 3 ani după data la care s-a realizat jumătate din înrolarea în studiu. A doua analiză interimară a fost făcută după ce au fost înregistrate global 400 de evenimente SFB, ceea ce a condus la o perioadă de urmărire cu mediana de 55 de luni. Analiza finală a fost realizată atunci când toți pacienții au atins vizita din al 10-lea an de urmărire (cu excepția cazului în care au avut un eveniment SFB sau au fost pierduți din urmărire înainte de această vizită). Supraviețuirea fără semne de boală (SFB) a fost obiectivul principal de evaluare a eficacității, iar supraviețuirea globală (SG) a fost obiectivul secundar de evaluare a eficacității.

S-a realizat o analiză finală cu o perioadă de urmărire cu mediana efectivă de 96 luni. S-a demonstrat o supraviețuire fără semne de boală semnificativ mai mare la pacientele care au primit TAC, față de cele care au primit FAC. Incidența recăderilor după 10 ani a fost redusă la pacientele care au primit TAC, față de cele care au primit FAC (39% față de 45%), adică o reducere a riscului absolut cu 6% ( $p = 0,0043$ ). De asemenea, supraviețuirea globală după 10 ani a fost crescută semnificativ în cazul TAC, față de FAC (76% față de 69%), adică o reducere absolută a riscului de deces cu 7% ( $p = 0,002$ ).

Deoarece beneficiul observat la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost semnificativ statistic privind SFB și SG, raportul beneficiu/risc al TAC la pacienții cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi nu a fost demonstrat în întregime în cadrul analizei finale.

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

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

Subset de pacienți	Număr de pacienți	Supraviețuire fără semne de boală			Supraviețuire globală		
		Risc relativ*	ÎÎ 95%	p =	Risc relativ*	ÎÎ 95%	p =
<b>Nr. de ganglioni pozitivi</b>							
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 sub 1 indică faptul că TAC se asociază cu o mai mare supraviețuire fără boală și supraviețuire globală comparativ cu FAC.

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

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

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

După perioada de urmărire cu durată mediană de 77 luni, s-a demonstrat supraviețuirea fără boală semnificativ mai lungă pentru brațul TAC comparativ cu brațul FAC. Pacientele tratate cu TAC au avut o reducere cu 32% a riscului de recidivă comparativ cu cele tratate cu FAC (risc relativ = 0,68,

Î 95% (0,49-0,93),  $p = 0,01$ ). După perioada de urmărire cu durata mediană de 10 ani și 5 luni, pacienții tratați cu TAC au prezentat o reducere cu 16,5% a riscului de recidivă, comparativ cu pacienții tratați cu FAC (risc relativ = 0,84, Î 95% (0,65-1,08),  $p=0,1646$ ). Datele privind SFB nu au fost semnificative statistic, dar s-au asociat totuși cu o tendință pozitivă în favoarea TAC.

După perioada de urmărire cu durata mediană de 77 luni, supraviețuirea globală (SG) a fost mai mare în brațul TAC, pacientele tratate cu TAC având o 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 durata mediană de 10 ani și 5 luni, pacienții tratați cu TAC au prezentat o reducere 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 neoplasm mamar cu ganglioni negativi  
(Analiză în intenție de tratament)

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

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

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

	<b>TAC</b>	<b>FAC</b>	<b>Risc relativ (TAC/FAC)</b>	
<b>Subgrupuri</b>	<b>(n=539)</b>	<b>(n=521)</b>	<b>(ÎI 95%)</b>	<b>Valoare p</b>
Întrunesc indicația relativă pentru chimioterapie <sup>a</sup>				
Nu	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Da	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicină și ciclofosfamidă

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicină și ciclofosfamidă

ÎI = interval de încredere

ER = receptor pentru estrogen

PR = receptor pentru progesteron

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

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

#### *DOCETAXEL KABI în monoterapie*

Două studii randomizate comparative de fază III, efectuate cu docetaxel în doză și regimul recomandat, de 100 mg/m<sup>2</sup> administrate o dată la 3 săptămâni, au inclus un total de 326 pacienți cu neoplasm mamar metastazat cu eșec la terapia cu agenți alchilanți, respectiv 392 pacienți cu neoplasm mamar metastazat cu eșec la terapia cu antraciline.

La pacienții cu eșec la terapia cu agenți alchilanți, docetaxelul (75 mg/m<sup>2</sup> o dată la 3 săptămâni) a fost comparat cu doxorubicina. Docetaxelul a crescut rata de răspuns (52% față de 37%, p = 0,01) și a scăzut timpul de răspuns (12 săptămâni față de 23 săptămâni, p = 0,007), fără a modifica timpul de supraviețuire globală (docetaxel 15 luni față de doxorubicină 14 luni, p = 0,38) sau timpul până la progresie (docetaxel 27 săptămâni față de doxorubicină 23 săptămâni, p = 0,54). Trei dintre pacienții tratați cu docetaxel (2%) au întrerupt definitiv tratamentul datorită retenției de lichide, în timp ce 15 pacienți tratați cu doxorubicină (9%) au întrerupt definitiv tratamentul datorită toxicității cardiace (3 cazuri de insuficiență cardiacă congestivă letală).

La pacienții cu eșec la terapia cu antraciline, docetaxelul a fost comparat cu asocierea mitomicină C și vinblastină (12 mg/m<sup>2</sup> o dată la 6 săptămâni și 6 mg/m<sup>2</sup> 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 globală (11 luni față de 9 luni, p = 0,01).

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

S-a efectuat un studiu 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 ar fi trebuit să includă o antraciclină. Un total de 449 pacienți au fost distribuiți randomizat pentru a primi fie docetaxel în monoterapie 100 mg/m<sup>2</sup>, în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, fie paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, în perfuzie intravenoasă cu durată de 3 ore. Ambele regimuri au fost administrate o dată la 3 săptămâni.

Fără a influența obiectivul final principal sau rata de răspuns global (32% față de 25%, p = 0,10), docetaxelul a prelungit timpul median până la progresie (24,6 săptămâni față de 15,6 săptămâni; p < 0,01) și supraviețuirea mediană (15,3 luni față de 12,7 luni; p = 0,03).

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

#### *DOCETAXEL KABI în asociere cu doxorubicină*

Un studiu amplu, randomizat, comparativ de fază III, care a cuprins 429 pacienți cu neoplasm mamar metastazat netratat anterior, a fost realizat cu doxorubicină (50 mg/m<sup>2</sup>) în asociere cu docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) (brațul AT) comparativ cu doxorubicină (60 mg/m<sup>2</sup>) în asociere cu ciclofosamidă (600 mg/m<sup>2</sup>) (brațul AC). Ambele regimuri s-au administrat în ziua 1 o dată la 3 săptămâni.

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

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

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

#### *DOCETAXEL KABI 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 primit chimioterapie anterioară pentru boala metastatică. O sută optzeci și șase pacienți au fost distribuite randomizat pentru a primi docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>), cu sau fără trastuzumab, dintre care 60% pacienți au primit anterior chimioterapie adjuvantă pe bază de antracicline. Docetaxel plus trastuzumab a fost eficient la pacienți, indiferent dacă au primit sau nu terapie adjuvantă cu antracicline. În acest studiu pivot, principala metodă de testare utilizată pentru a determina prezența HER2 a fost imunohistochimia (IHC). O mică parte dintre pacienți au fost testate utilizând hibridizarea *in situ* cu fluorescență (HISF). În acest studiu, 87% dintre pacienți au avut boală IHC 3+ și 95% dintre pacienții incluse au avut boală IHC 3+ și/sau pozitivă la testul HISF. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Parametru	Docetaxel plus trastuzumab <sup>1</sup> n = 92	Docetaxel <sup>1</sup> n = 94
Rata de răspuns (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) (Î 95%)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

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

<sup>1</sup> Set complet de analiză (în intenția de tratament)

<sup>2</sup> Supraviețuirea mediană estimată

### *DOCETAXEL KABI în asociere cu capecitabină*

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

### *Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici*

#### *Pacienți tratați anterior cu chimioterapice, cu sau fără radioterapie*

Într-un studiu de fază III, care a cuprins pacienți tratați anterior, timpul până la progresia bolii (12,3 săptămâni față de 7 săptămâni) și supraviețuirea globală au fost semnificativ mai mari pentru docetaxel în doză de  $75 \text{ mg/m}^2$  comparativ cu Cea mai Bună Terapie de Susținere. Supraviețuirea la 1 an a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă în brațul cu docetaxel (40%) față de CBTS (16%). La pacienții tratați cu docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  s-a redus necesarul de analgezice opioide ( $p < 0,01$ ), analgezice non-opioide ( $p < 0,01$ ), alte medicamente pentru boală ( $p = 0,06$ ) și de radioterapie ( $p < 0,01$ ) comparativ cu CBTS. Rata de răspuns global a fost de 6,8% la pacienții evaluabili, iar durata medie a răspunsului a fost de 26,1 săptămâni.

### *DOCETAXEL KABI în asociere cu derivați de platină la pacienții cărora nu li s-a administrat chimioterapie*

Într-un studiu de fază III, 1218 pacienți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici nerezecabil, stadiul IIIB sau IV, cu SPK de 70% sau peste și care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune, au fost distribuiți randomizat pentru docetaxel (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmat imediat de cisplatină (Cis)  $75 \text{ mg/m}^2$  timp de 30-60 minute, o dată la 3 săptămâni (TCis), docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră în asociere cu carboplatină (ASC  $6 \text{ mg/ml}$  și minut) timp de 30-60 minute o dată la 3 săptămâni, sau vinorelbină (V)  $25 \text{ mg/m}^2$  administrată în 6-10 minute în zilele 1, 8, 15, 22, urmată de cisplatină  $100 \text{ mg/m}^2$  administrată în zilele 1 ale ciclurilor o dată la 4 săptămâni (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analiză statistică
Supraviețuirea globală (Obiectivul final principal)			
Supraviețuirea mediană (luni)	11,3	10,1	Risc relativ: 1,122 [Î 97,2%: 0,937; 1,342]*
Supraviețuirea la 1 an (%)	46	41	Diferență de tratament: 5,4% [Î 95%: -1,1; 12,0]
Supraviețuirea la 2 ani (%)	21	14	Diferență de tratament: 6,2% [Î 95%: 0,2; 12,3]
Timpul median până la progresie (săptămâni):	22,0	23,0	Risc relativ: 1,032 [Î 95%: 0,876; 1,216]
Rata de răspuns global (%):	31,6	24,5	Diferență de tratament: 7,1% [Î 95%: 0,7; 13,5]

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

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

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

#### 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 într-un studiu de fază III, multicentric, randomizat (TAX 327). Un total de 1006 pacienți cu SPK  $\geq 60$  au fost distribuiți randomizat în următoarele grupuri:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, o dată la 3 săptămâni, 10 cicluri.
- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup>, administrat săptămânal în primele 5 săptămâni dintr-un ciclu de 6 săptămâni, 5 cicluri.
- Mitoxantronă 12 mg/m<sup>2</sup>, o dată la 3 săptămâni, 10 cicluri.

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

Pacienții cărora li s-a administrat docetaxel o dată la 3 săptămâni au demonstrat o supraviețuire globală semnificativ mai lungă decât cei tratați cu mitoxantronă. Prolungirea supraviețuirii observată în grupul care a primit docetaxel săptămânal, nu a fost semnificativă statistic față de grupul martor cu mitoxantronă. Obiectivele finale privind eficacitatea pentru brațul cu docetaxel față de brațul martor, sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Obiectiv final	Docetaxel o dată la 3 săptămâni	Docetaxel în fiecare săptămână	Mitoxantronă o dată la 3 săptămâni
Număr de pacienți	335	334	337
Supraviețuire mediană (luni)	18,9	17,4	16,5
Î 95%	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Risc relativ	0,761	0,912	--
Î 95%	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
valoare p <sup>†</sup> *	0,0094	0,3624	--



Obiectiv final	Docetaxel o dată la 3 săptămâni	Docetaxel în fiecare săptămână	Mitoxantronă o dată la 3 săptămâni
Număr de pacienți	291	282	300
Rata de răspuns a PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
Î 95%	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
valoare p*	0,0005	<0,0001	--
Număr de pacienți	153	154	157
Rata de răspuns a durerii (%)	34,6	31,2	21,7
Î 95%	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
valoare p*	0,0107	0,0798	--
Număr de pacienți	141	134	137
Rata de răspuns a tumorii (%)	12,1	8,2	6,6
Î 95%	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
valoare p*	0,1112	0,5853	--

† Test log-rank stratificat

\* Minim pentru semnificație statistic = 0,0175

\*\*PSA: Antigen specific prostatic

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

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

#### 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:

- Standardul de tratament + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, 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, de două ori pe zi, continuu.

Dintre cei 1776 pacienți randomizați, 1086 (61%) au avut afecțiune 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 prostată metastazat, hormono-sensibil (STAMPEDE)

Criteriu final de evaluare	Docetaxel + standardul de tratament	Numai standardul de tratament
Număr de pacienți cu cancer de prostată metastazat	362	724
Valoarea mediană a supraviețuirii globale (luni) <b>ÎI 95%</b>	62 51-73	43 40-48
Risc relativ ajustat ÎI 95%	0,76 (0,62-0,92)	
Valoarea p <sup>a</sup>	0,005	
Supraviețuire fără eșecul tratamentului <sup>b</sup> Mediană (luni) ÎI 95%	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Risc relativ ajustat ÎI 95%	0,66 (0,57-0,76)	
Valoarea p <sup>a</sup>	< 0,001	

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 TDA în monoterapie, 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 (ÎI) 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 evaluare	Docetaxel +TDA	Numai TDA
Număr de pacienți	397	393
Supraviețuirea globală mediană (luni)		
Toți pacienții	57,6	44,0
<b>Î 95%</b>	49,1-72,8	34,4-49,1
Risc relativ ajustat	0,61	--
<b>Î 95%</b>	(0,47-0,80)	--
Valoarea p <sup>a</sup>	0,0003	--
Supraviețuire fără progresia bolii		
Mediană (luni)	19,8	11,6
<b>Î 95%</b>	16,7-22,8	10,8-14,3
Risc relativ ajustat	0,60	--
<b>Î 95%</b>	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 <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Răspunsul privind valoarea PSA** la 12 luni – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
Valoarea p <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Perioada de timp până la instalarea cancerului de prostată rezistent la castrare <sup>b</sup>		
Mediană (luni)	20,2	11,7
<b>Î 95%</b>	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Risc relativ ajustat	0,61	--
<b>Î 95%</b>	(0,51-0,72)	--
Valoarea p <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Perioada de timp până la progresia din punct de vedere clinic <sup>c</sup>		
Mediană (luni)	33,0	19,8
<b>Î 95%</b>	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Risc relativ ajustat	0,61	--
<b>Î 95%</b>	(0,50-0,75)	--
Valoarea p <sup>a*</sup>	<0,0001	--

<sup>a</sup> Variabile timp până la eveniment: test log-rank stratificat.

Variabile privind rata de răspuns: testul exact Fisher

\* valoarea p pentru scop descriptiv.

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

<sup>b</sup> Perioada de timp până la instalarea neoplasmului 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.

<sup>c</sup> 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 multicentric, deschis, randomizat, pentru a se evalua siguranța și eficacitatea docetaxel în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastro-esofagiene, care nu au primit chimioterapie anterioară pentru boala metastatică. Un

total de 445 pacienți cu SPK > 70 au fost tratați fie cu docetaxel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> în ziua 1) în asocieră cu cisplatină (C) (75 mg/m<sup>2</sup> în ziua 1) și 5-fluorouracil (F) (750 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de 5 zile) sau cisplatină (100 mg/m<sup>2</sup> în ziua 1) și 5-fluorouracil (1000 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de 5 zile). Durata unui ciclu de tratament a fost de 3 săptămâni pentru brațul TCF și de 4 săptămâni pentru brațul CF. Numărul median de cicluri administrate unui pacient a fost de 6 (interval de 1-16) pentru brațul TCF, comparativ cu 4 (interval de 1-12) pentru brațul CF. Timpul până la progresie (TPP) a fost obiectivul final principal. Reducerea riscului de progresie a fost de 32,1% și a fost asociat cu un TPP semnificativ mai lung (p = 0,0004) în favoarea brațului TCF. Supraviețuirea globală a fost, de asemenea, semnificativ mai lungă (p = 0,0201) în favoarea brațului TCF, cu o reducere a riscului de mortalitate de 22,7%. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

#### Eficacitatea docetaxelului în tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric

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

\* Test log-rank nestratificat

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

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

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

#### Neoplasm al capului și gâtului

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323)

Siguranța și eficacitatea docetaxelului pentru tratamentul de inducție la pacienți cu carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului (CCSCG) au fost evaluate într-un studiu clinic de fază III, randomizat, deschis, multicentric (TAX 323). În acest studiu, 358 pacienți cu CCSCG avansat local, inoperabil cu status de performanță WHO 0 sau 1, au fost distribuiți randomizat într-unul dintre cele două brațe de tratament. Pacienților din brațul cu docetaxel li s-a administrat docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> urmat de cisplatină (P) 75 mg/m<sup>2</sup> urmată de 5-fluorouracil (F) 750 mg/m<sup>2</sup> pe zi în perfuzie intravenoasă continuă timp de 5 zile. Această schemă de tratament a fost administrată la fiecare trei săptămâni timp de 4 cicluri în cazul în care cel puțin un răspuns minor (≥ 25% reducere în dimensiunea tumorii măsurată bidimensional) a fost observat după 2 cicluri. La sfârșitul chimioterapiei, într-un interval minim de 4 săptămâni și într-un interval maxim de 7 săptămâni, pacienții a căror boală nu a progresat

au primit radioterapie (RT) conform ghidurilor în vigoare timp de 7 săptămâni (TPF/RT). Pacienților din brațul de tratament comparativ li s-a administrat cisplatină (P) 100 mg/m<sup>2</sup> urmat de 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de 5 zile. Această schemă de tratament a fost administrată la fiecare trei săptămâni timp de 4 cicluri în cazul în care cel puțin un răspuns minor ( $\geq 25\%$  reducere în dimensiunea tumorii măsurată bidimensional) a fost observat după 2 cicluri. La sfârșitul chimioterapiei, într-un interval minim de 4 săptămâni și într-un interval maxim de 7 săptămâni, pacienții a căror boală nu a progresat au primit radioterapie (RT) conform ghidurilor în vigoare timp de 7 săptămâni (TPF/RT). Radioterapia locoregională s-a efectuat în formă convențională (1,8 Gy - 2,0 Gy o dată pe zi, 5 zile pe săptămână cu o doză totală de 66 până la 70 Gy) sau în regim accelerat/hiperfracționat (de două ori pe zi, cu un interval de minim 6 ore între ședințe, timp de 5 zile pe săptămână). Pentru formele de radioterapie accelerată s-a recomandat o doză totală de 70 Gy, iar pentru formele de radioterapie hiperfracționată, 74 Gy. Rezecția chirurgicală a fost permisă după chimioterapie, înainte și după radioterapie. Pacienții din brațul de tratament TPF au primit profilaxie antibiotică cu ciprofloxacina 500 mg de două ori pe zi, oral, timp de 10 zile începând din a 5-a zi a fiecărui ciclu sau un echivalent. Obiectivul final principal în acest studiu, supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP), a fost semnificativ mai mare în brațul de tratament cu TPF comparativ cu PF,  $p = 0,0042$  (SFP mediană: 11,4 luni față de 8,3 luni) cu un timp de supraveghere median global de 33,7 luni. De asemenea, supraviețuirea mediană globală a fost semnificativ mai mare în favoarea brațului TPF comparativ cu PF (SG mediană: 18,6 luni față de 14,5 luni) cu o scădere a mortalității de 28%,  $p = 0,0128$ . Rezultatele în ceea ce privește eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos:

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

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

Un risc relativ sub 1 favorizează docetaxel + cisplatină + 5-FU

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

\*\* Test log-rank

\*\*\* Test chi-pătrat

*Parametrii calității vieții*

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

#### *Parametrii de beneficiu clinic*

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

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

- **Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324)**

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

Pacienții din ambele brațe de tratament au primit CRT timp de 7 săptămâni după chimioterapia de inducție cu un interval minim de 3 săptămâni și nu mai târziu de 8 săptămâni după începerea ultimului ciclu (ziua 22 până la ziua 56 ale ultimului ciclu). În timpul radioterapiei, s-a administrat carboplatină (ASC 1,5) în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, maxim 7 doze. Radioterapia a fost aplicată cu echipament de megavoltaj cu fracționare o dată pe zi (2 Gy pe zi, 5 zile pe săptămână, timp de 7 săptămâni, în doză totală de 70-72 Gy). Tratamentul chirurgical la nivelul localizării principale a bolii și/sau la nivelul gâtului a putut fi luat în considerare la orice moment după încheierea CRT. Toți pacienții din brațul cu docetaxel au primit antibioterapie profilactică. Criteriul final principal de evaluare a eficacității în acest studiu, supraviețuirea globală (SG) a fost semnificativ mai mare (test log-rank,  $p = 0,0058$ ) în cazul schemei de tratament cu docetaxel, comparativ cu PF (SG mediană 70,6 față de 30,1 luni respectiv), cu reducerea riscului de mortalitate cu 30% comparativ cu PF (risc relativ (RR) = 0,70, interval de încredere (ÎI) 95% = 0,54-0,90), cu timp median de urmărire general de 41,9 luni. Criteriul final secundar de evaluare a eficacității, SFP, a demonstrat o reducere a riscului de progresie a bolii sau de deces de 29% și o îmbunătățire a SFP median cu 22 luni (35,5 luni pentru TPF și 13,1 pentru PF). De asemenea, aceasta a fost semnificativă statistic pentru RR de 0,71; ÎI 95% 0,56 - 0,90; test log-rank  $p = 0,004$ . Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos:

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

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

Un risc relativ sub 1 favorizează docetaxel+cisplatină+fluorouracil

\* test log-rank neajustat

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

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

NA-nu se aplică

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Farmacocinetica docetaxelului a fost evaluată la pacienți cu cancer după administrarea a 20-115 mg/m<sup>2</sup> în studiile de fază I. Profilul cinetic al docetaxelului nu depinde de doză și corespunde unui model farmacocinetic tricompartimental, cu timpi de înjumătățire plasmatică pentru fazele  $\alpha$ ,  $\beta$  și  $\gamma$  (terminale) de 4 minute, 36 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/m<sup>2</sup>) la pacienți, dar pe un interval de timp mai lung (peste 22 de zile) a descoperit un timp de înjumătățire 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/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, s-a realizat o medie a concentrației plasmatice maxime de 3,7  $\mu$ g/ml, cu ASC de 4,6 ore• $\mu$ g/ml. Valorile medii ale clearance-ului total și volumului relativ de distribuție la starea de echilibru au fost 21 l/oră și m<sup>2</sup>, respectiv, 113 l. Variațiile interindividuale ale clearance-ului total au fost de aproximativ 50%. Docetaxelul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de peste 95%.

### Eliminare

Un studiu cu docetaxel marcat cu <sup>14</sup>C s-a efectuat la trei pacienți cu cancer. Docetaxelul a fost eliminat prin urină și fecale, după o metabolizare oxidativă mediată de citocromul P-450 la grupul esteric terțbutil, timp de 7 zile, excreția prin urină și fecale reprezentând aproximativ 6%, respectiv 75% din

doza administrată marcată radioactiv. Aproximativ 80% din radioactivitatea regăsită în fecale se excretă în primele 48 ore după perfuzia intravenoasă, sub forma unui metabolit principal inactiv, 3 metaboliți inactivi minori și foarte mici cantități de medicament neschimbat.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstă și sex*

Analiza farmacocinetică populațională s-a efectuat cu docetaxel la 577 pacienți. Parametrii farmacocinetici estimați prin model s-au apropiat de cei estimați în studiile de fază I. Farmacocinetica docetaxelului nu a depins de vârsta sau sexul pacientului.

#### *Insuficiență hepatică*

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

#### *Retenție de lichide*

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

### Tratament asociat

#### *Doxorubicină*

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

#### *Capecitabină*

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

#### *Cisplatină*

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

#### *Cisplatină și 5-fluorouracil*

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

#### *Prednison și dexametazonă*

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

#### *Prednison*

Nu s-a observat un efect al prednisonului asupra farmacocineticii docetaxelului.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Potențialul carcinogen al docetaxelului nu a fost studiat.

Docetaxelul a dovedit potențial genotoxic printr-un mecanism aneugen în studiile *in vitro* pe micronuclei și în testul aberațiilor cromozomiale efectuat pe celulele CHO-K1, precum și *in vivo* în testul micronucleilor la șoarece. Cu toate acestea, nu s-a dovedit mutagen în testul Ames și nici în



analiza de mutație genică CHO/HGPRT. Aceste rezultate sunt în concordanță cu activitatea farmacologică a docetaxelului.

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

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

### **6.2 Incompatibilități**

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

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Flaconul nedeschis

2 ani

#### După deschiderea flaconului

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări și trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

#### După introducerea în punga pentru perfuzie

Din punct de vedere microbiologic, reconstituirea/diluarea trebuie să aibă loc în condiții controlate și aseptice și medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Odată introdusă în punga pentru perfuzie conform recomandărilor, soluția perfuzabilă de docetaxel este stabilă, dacă este păstrată la temperaturi sub 25°C, timp de 6 ore. Aceasta trebuie utilizată în decurs de 6 ore (incluzând timpul alocat administrării perfuziei intravenoase cu durata de o oră).

În plus, stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării soluției perfuzabile, preparată conform recomandărilor, a fost demonstrată pentru păstrarea în pungi care nu conțin PVC, pentru o perioadă de până la 48 de ore, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din sticlă incoloră tip I cu capacitatea de 10 ml, prevăzut cu dop din cauciuc flurotec și o capsă detașabilă din aluminiu, de culoare portocalie, conținând 9 ml concentrat.

Fiecare cutie conține un flacon.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

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

Dacă DOCETAXEL KABI concentrat sau soluție perfuzabilă, ajunge în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun. Dacă DOCETAXEL KABI concentrat sau soluție perfuzabilă, ajunge în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu multă apă.

#### Prepararea pentru administrare intravenoasă

##### Prepararea soluției perfuzabile

**NU UTILIZAȚI alt medicament care conține docetaxel, constând în 2 flacoane (concentrat și solvent) împreună cu acest medicament (DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, care conține numai 1 flacon).**

**DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă NU necesită diluare prealabilă cu un solvent și este pregătit pentru a fi adăugat în soluția perfuzabilă.**

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări și trebuie utilizat imediat după deschidere.

Dacă flacoanele sunt păstrate la frigider, numărul necesar de cutii de DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie păstrate timp de 5 minute la temperaturi sub 25°C. Poate fi necesar mai mult de un flacon de DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru a obține doza necesară pentru pacient. Extrageți printr-o tehnică aseptică doza necesară de DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă, utilizând o seringă calibrată.

**Concentrația de docetaxel din DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml este de 20 mg/ml.**

Volumul necesar de DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie injectat printr-o singură injecție (o singură perforare) într-o pungă sau într-un flacon pentru perfuzie, fiecare cu capacitatea de 250 ml, care conține fie soluție perfuzabilă de glucoză (5%), fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Dacă este necesară o doză de docetaxel mai mare de 190 mg, se utilizează un volum mai mare de soluție vehicul, astfel încât să nu se depășească concentrația de docetaxel de 0,74 mg/ml soluție perfuzabilă.

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

Soluția din punga pentru perfuzie trebuie utilizată în decurs de 6 ore, la temperaturi sub 25°C, incluzând perfuzia intravenoasă cu durată de o oră administrată pacientului.

Similar tuturor medicamentelor pentru administrare parenterală, soluția perfuzabilă de DOCETAXEL KABI trebuie verificată vizual înainte de utilizare, iar soluțiile care conțin precipitat trebuie aruncate.

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

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,

61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Germany

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/770/004

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări – 22 mai 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației – 23 februarie 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **ANEXA II**

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

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

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfingstweide 53  
61169 Friedberg  
Germania

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

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

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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

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

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va efectua activitățile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

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

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

docetaxel

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare ml de concentrat conține docetaxel anhidru 20 mg.

Un flacon a 1 ml concentrat conține docetaxel 20 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: polisorbat 80, etanol anhidru (a se vedea prospectul pentru informații suplimentare), acid citric anhidru (pentru ajustarea pH-ului).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

1 flacon cu 20 mg/1 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pregătit pentru a fi adăugat în soluție perfuzabilă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

Flacon destinat unei singure utilizări.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Citotoxic

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Germania

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/770/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

**14. CLASIFICAREA GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informațiilor în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE FLACON**

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

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

docetaxel

Administrare intravenoasă.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

20 mg/1 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Citotoxic

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

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

docetaxel

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare ml de concentrat conține docetaxel anhidru 20 mg.

Un flacon a 4 ml concentrat conține docetaxel 80 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: polisorbit 80, etanol anhidru (a se vedea prospectul pentru informații suplimentare), acid citric anhidru (pentru ajustarea pH-ului).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

1 flacon cu 80 mg/4 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pregătit pentru a fi adăugat în soluție perfuzabilă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

Flacon destinat unei singure utilizări.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Citotoxic

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/770/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

**14. CLASIFICAREA GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informațiilor în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE FLACON**

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

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

docetaxel

Administrare intravenoasă.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

80 mg/4 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Citotoxic

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

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

docetaxel

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare ml de concentrat conține docetaxel anhidru 20 mg.

Un flacon a 6 ml concentrat conține docetaxel 120 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: polisorbit 80, etanol anhidru (a se vedea prospectul pentru informații suplimentare), acid citric anhidru (pentru ajustarea pH-ului).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

1 flacon cu 120 mg/6 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pregătit pentru a fi adăugat în soluție perfuzabilă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

Flacon destinat unei singure utilizări.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Citotoxic

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/770/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

**14. CLASIFICAREA GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informațiilor în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE FLACON**

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

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

docetaxel

Administrare intravenoasă.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

120 mg/6 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Citotoxic



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

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

docetaxel

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare ml de concentrat conține docetaxel anhidru 20 mg.

Un flacon a 8 ml concentrat conține docetaxel 160 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: polisorbat 80, etanol anhidru (a se vedea prospectul pentru informații suplimentare), acid citric anhidru (pentru ajustarea pH-ului).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

1 flacon cu 160 mg/8 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pregătit pentru a fi adăugat în soluție perfuzabilă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

Flacon destinat unei singure utilizări.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Citotoxic

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/770/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

**14. CLASIFICAREA GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informațiilor în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE FLACON**

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

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

docetaxel

Administrare intravenoasă.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

160 mg/8 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Citotoxic

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

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

docetaxel

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare ml de concentrat conține docetaxel anhidru 20 mg.

Un flacon a 9 ml concentrat conține docetaxel 180 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: polisorbit 80, etanol anhidru (a se vedea prospectul pentru informații suplimentare), acid citric anhidru (pentru ajustarea pH-ului).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

1 flacon cu 180 mg/9 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pregătit pentru a fi adăugat în soluție perfuzabilă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

Flacon destinat unei singure utilizări.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Citotoxic

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/770/004

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

**14. CLASIFICAREA GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informațiilor în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE FLACON**

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

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

docetaxel

Administrare intravenoasă.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

180 mg/9 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Citotoxic

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** docetaxel

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spital sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spital sau asistentei medicale. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

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

#### **1. Ce este DOCETAXEL KABI și pentru ce se utilizează**

Numele acestui medicament este DOCETAXEL KABI. Denumirea Comună Internațională a substanței active este docetaxel. Docetaxelul este o substanță derivată din acele copacului tisa. Docetaxelul aparține grupului de medicamente antineoplazice denumite taxoide.

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

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

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați DOCETAXEL KABI**

##### **Nu trebuie să vi se administreze DOCETAXEL KABI:**

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la docetaxel sau oricare dintre celelalte componentele ale DOCETAXEL KABI (enumerate la pct.6).
- dacă numărul de celule albe din sângele dumneavoastră este prea mic.
- dacă aveți o boală severă de ficat.



## Atenționări și precauții

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

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți durere sau sensibilitate la nivelul abdomenului, diaree, sângerare din rect, sânge în scaun sau febră. Aceste simptome pot fi primele semne ale unei toxicități grave la nivelul stomacului și intestinului, care poate determina decesul. Medicul dumneavoastră le va trata imediat.

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

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă ați avut o reacție alergică la un tratament anterior cu paclitaxel.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți probleme ale inimii.

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

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

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

La administrarea de DOCETAXEL KABI, a fost raportată apariția unor probleme severe la nivelul pielii, cum sunt sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) și pustuloza exantematoasă acută generalizată (PEAG):

- simptomele SSJ/NET pot include formarea de vezicule, exfolierea sau sângerarea la nivelul oricărei regiuni a pielii dumneavoastră (inclusiv la nivelul buzelor, ochilor, gurii, nasului, organelor genitale, mâinilor sau picioarelor), însoțite sau nu de o erupție la nivelul pielii. În același timp, puteți avea și simptome asemănătoare gripei, cum sunt febră, frisoane sau dureri musculare.
- simptomele PEAG pot include o erupție generalizată la nivelul pielii, de culoare roșie, solzoasă, cu umflături sub pielea inflamată (inclusiv la nivelul pliurilor pielii, trunchiului și extremităților superioare) și formare de vezicule, însoțite de febră.

Dacă vă apar reacții adverse severe la nivelul pielii sau oricare dintre reacțiile descrise mai sus, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau unui profesionist din domeniul sănătății.

Înainte de începerea administrării de DOCETAXEL KABI, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului din spital sau asistentei medicale dacă aveți probleme cu rinichii sau valori crescute ale acidului uric în sânge.

DOCETAXEL KABI conține alcool. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă suferiți de alcoolism, dacă aveți epilepsie sau insuficiență hepatică. Vezi, de asemenea, pct. de mai jos „DOCETAXEL KABI conține etanol (alcool)”.

### **DOCETAXEL KABI împreună cu alte medicamente**

Cantitatea de alcool din acest medicament poate influența efectele altor medicamente. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați alte medicamente.

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

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

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

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

Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului și timp de 2 luni după încheierea tratamentului cu acest medicament. Trebuie să utilizați o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului și timp de 2 luni după încheierea tratamentului, deoarece DOCETAXEL KABI poate avea efecte nedorite pentru produsul de concepție (făt). Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu DOCETAXEL KABI.

Dacă sunteți bărbat și sunteți tratat cu DOCETAXEL KABI, nu trebuie să concepeți un copil și trebuie să utilizați o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului și timp de 4 luni după încheierea tratamentului cu acest medicament. Se recomandă să cereți sfatul privind oportunitatea conservării spermei înainte de tratament, deoarece docetaxelul poate afecta fertilitatea la bărbați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Cantitatea de alcool din acest medicament vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Puteți avea reacții adverse ale acestui medicament care vă pot influența în mod negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje (vezi pct. 4 Reacții adverse posibile). Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul din spital.

### **DOCETAXEL KABI conține etanol (alcool).**

Acest medicament conține 395 mg de alcool (etanol) per fiecare 1 ml, echivalent cu 39,5% m/v. Cantitatea dintr-o doză de 9 ml este echivalentă cu 88,9 ml bere sau 35,6 ml vin.

Alcoolul din acest medicament poate afecta copiii. Efectele pot include senzație de somnolență și modificări de comportament. De asemenea, alcoolul le poate afecta capacitatea de concentrare și posibilitatea de implicare în activități fizice.

Dacă aveți epilepsie sau probleme ale ficatului, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament.

Dacă aveți dependență de alcool, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament.

### **3. Cum să utilizați DOCETAXEL KABI**

DOCETAXEL KABI vă va fi administrat de către personalul medical.

#### **Doza uzuală**

Doza uzuală va depinde de greutatea dumneavoastră și de starea dumneavoastră generală. Medicul dumneavoastră vă va calcula aria suprafeței corporale în metri pătrați (m<sup>2</sup>) și va determina doza pe care trebuie să o primiți.

#### **Modul și calea de administrare**

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

#### **Frecvența de administrare**

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

Medicul dumneavoastră poate modifica doza și frecvența administrărilor, în funcție de analizele de sânge, de starea dumneavoastră generală și de răspunsul dumneavoastră la DOCETAXEL KABI. Vă rugăm să informați medicul dumneavoastră în special în caz de diaree, leziuni în cavitatea bucală, senzație de amorțeală sau înțepături sau febră și să-i dați rezultatele analizelor de sânge. Această informație îi va permite să decidă dacă este necesară o reducere a dozei. Dacă aveți orice nelămurire referitoare la utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul din spital.

### **4. Reacții adverse posibile**

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

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

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la DOCETAXEL KABI în monoterapie sunt: scăderea numărului de celule roșii sau de celule albe sanguine, căderea părului, greață, vărsături, leziuni în cavitatea bucală, diaree și oboseală.

Severitatea reacțiilor adverse la DOCETAXEL KABI poate fi crescută când DOCETAXEL KABI este administrat în asociere cu alte medicamente chimioterapice.

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

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

Este posibil să apară reacții mai severe.

Dacă ați avut o reacție alergică la paclitaxel, este posibil să aveți, de asemenea, o reacție alergică la docetaxel, care poate fi mai severă.

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

Între două perfuzii cu DOCETAXEL KABI pot să apară următoarele, iar frecvența poate varia în funcție de asocierea de medicamente primită:

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

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

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- candidoză orală
- deshidratare
- amețeli
- afectare a auzului
- scădere a tensiunii arteriale; bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- insuficiență cardiacă
- esofagită
- uscăciune a gurii
- înghițire dificilă sau dureroasă
- hemoragie
- enzime hepatice crescute (de unde rezultă necesitatea analizelor de sânge regulate)
- creștere a valorilor zahărului din sânge (diabet zaharat)
- scădere a valorilor potasiului, calciului și/sau fosfatului din sânge.

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

- pierderea temporară a stării de conștiență (leșin)
- reacții pe piele la locul injectării, flebită (inflamație a venelor) sau umflare

- cheaguri de sânge
- la pacienții care sunt tratați cu docetaxel împreună cu anumite alte tratamente împotriva cancerului, pot apărea leucemie mieloidă acută și sindrom mielodisplazic (tipuri de cancer ale sângelui).

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- inflamație a colonului, a intestinului subțire, care poate determina decesul (cu frecvență necunoscută); perforație intestinală.

**Frecvență necunoscută** (nu poate fi estimată din datele disponibile):

- boală pulmonară interstițială (inflamație la nivelul plămânilor, care provoacă tuse și respirație îngreunată. Inflamația la nivelul plămânilor se poate, de asemenea, instala atunci când terapia cu docetaxel este utilizată împreună cu radioterapie)
- pneumonie (infecție la nivelul plămânilor)
- fibroză pulmonară (cicatrici și îngroșări la nivelul plămânilor, cu senzație de lipsă de aer)
- vedere încețoșată, din cauza umflării retinei în interiorul ochilor (edem macular cistoid)
- scădere a valorilor sodiului și/sau magneziului în sângele dumneavoastră (tulburări ale echilibrului electrolitic)
- aritmie ventriculară sau tahicardie ventriculară (care se manifestă sub formă de bătaii neregulate și/sau rapide ale inimii, scurtare severă a respirației, amețală și/sau leșin). Unele dintre aceste simptome pot fi grave. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.
- reacții la locul injectării, într-un loc în care ați mai avut anterior o reacție alergică
- la pacienții care sunt tratați cu docetaxel împreună cu anumite alte tratamente împotriva cancerului, pot apărea limfom non-Hodgkin (un tip de cancer care afectează sistemul imunitar) și alte tipuri de cancer
- sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET) (formarea de vezicule, exfolierea sau sângerarea la nivelul oricărei regiuni a pielii dumneavoastră (inclusiv la nivelul buzelor, ochilor, gurii, nasului, organelor genitale, mâinilor sau picioarelor), însoțite sau nu de o erupție la nivelul pielii. În același timp, puteți avea și simptome asemănătoare gripei, cum sunt febră, frisoane sau dureri musculare.
- pustuloză exantematoasă acută generalizată (PEAG) (erupție generalizată la nivelul pielii, de culoare roșie, solzoasă, cu umflături sub pielea inflamată (inclusiv la nivelul pliurilor pielii, trunchiului și extremităților superioare) și formare de vezicule, însoțite de febră
- sindromul de liză tumorală este o afecțiune gravă, evidențiată prin modificări ale analizelor de sânge, cum sunt creșterea valorilor acidului uric, potasiului, fosforului și scăderea valorilor calciului; și duce la apariția unor simptome cum sunt convulsiile, insuficiența renală (scăderea cantității sau închiderea la culoare a urinei) și tulburări ale ritmului bătăilor inimii. Dacă apare, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- miozită (inflamație a mușchilor – căldură, roșeață și umflare – care provoacă durere și slăbiciune musculară).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

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

## **5. Cum se păstrează DOCETAXEL KABI**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

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

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

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

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

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține DOCETAXEL KABI**

- Substanța activă este docetaxel anhidru. Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține docetaxel 20 mg.
- Celelalte componente sunt polisorbat 80, etanol anhidru (vezi pct. 2) și acid citric anhidru (pentru ajustarea pH-ului).

### **Cum arată DOCETAXEL KABI și conținutul ambalajului**

DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție limpede, incoloră până la galben-pal.

Flacon din sticlă incoloră tip I cu capacitatea de 6 ml, prevăzut cu dop din cauciuc flurotec și o capsă detașabilă din aluminiu, de culoare verde, conținând 1 ml concentrat.

Fiecare cutie conține un flacon a 1 ml concentrat (20 mg docetaxel).

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Germania

### **Fabricantul**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfingstweide 53  
61169 Friedberg  
Germania

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

**Acest prospect a fost revizuit în .**

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

## **GHID DE PREPARARE PENTRU UTILIZAREA DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml CONCENTRAT PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ**

---

*Este important să citiți întregul conținut al acestui ghid înainte de prepararea DOCETAXEL KABI soluție perfuzabilă.*

### Recomandări pentru manipularea în condiții de siguranță

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

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

### Prepararea pentru administrare intravenoasă

#### Prepararea soluției perfuzabile

**NU UTILIZAȚI alt medicament care conține docetaxel, constând în 2 flacoane (concentrat și solvent) împreună cu acest medicament (DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, care conține numai 1 flacon).**

**DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă NU necesită diluare prealabilă cu un solvent și este pregătit pentru a fi adăugat în soluția perfuzabilă.**

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

**Concentrația de docetaxel din flaconul de DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml este de 20 mg/ml.**

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

### Eliminare

Toate materialele care au fost utilizate pentru diluare și administrare trebuie eliminate în conformitate cu procedurile standard. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul

cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.



## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** docetaxel

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spital sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spital sau asistentei medicale. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

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

#### **1. Ce este DOCETAXEL KABI și pentru ce se utilizează**

Numele acestui medicament este DOCETAXEL KABI. Denumirea Comună Internațională a substanței active este docetaxel. Docetaxelul este o substanță derivată din acele copacului tisa. Docetaxelul aparține grupului de medicamente antineoplazice denumite taxoide.

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

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

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați DOCETAXEL KABI**

##### **Nu trebuie să vi se administreze DOCETAXEL KABI:**

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la docetaxel sau oricare dintre celelalte componentele ale DOCETAXEL KABI (enumerate la pct.6).
- dacă numărul de celule albe din sângele dumneavoastră este prea mic.
- dacă aveți o boală severă de ficat.

## Atenționări și precauții

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

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți durere sau sensibilitate la nivelul abdomenului, diaree, sângerare din rect, sânge în scaun sau febră. Aceste simptome pot fi primele semne ale unei toxicități grave la nivelul stomacului și intestinului, care poate determina decesul. Medicul dumneavoastră le va trata imediat.

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

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă ați avut o reacție alergică la un tratament anterior cu paclitaxel.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți probleme ale inimii.

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

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

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

La administrarea de DOCETAXEL KABI, a fost raportată apariția unor probleme severe la nivelul pielii, cum sunt sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) și pustuloza exantematoasă acută generalizată (PEAG):

- simptomele SSJ/NET pot include formarea de vezicule, exfolierea sau sângerarea la nivelul oricărei regiuni a pielii dumneavoastră (inclusiv la nivelul buzelor, ochilor, gurii, nasului, organelor genitale, mâinilor sau picioarelor), însoțite sau nu de o erupție la nivelul pielii. În același timp, puteți avea și simptome asemănătoare gripei, cum sunt febră, frisoane sau dureri musculare.
- simptomele PEAG pot include o erupție generalizată la nivelul pielii, de culoare roșie, solzoasă, cu umflături sub pielea inflamată (inclusiv la nivelul pliurilor pielii, trunchiului și extremităților superioare) și formare de vezicule, însoțite de febră.

Dacă vă apar reacții adverse severe la nivelul pielii sau oricare dintre reacțiile descrise mai sus, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau unui profesionist din domeniul sănătății.

Înainte de începerea administrării de DOCETAXEL KABI, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului din spital sau asistentei medicale dacă aveți probleme cu rinichii sau valori crescute ale acidului uric în sânge.

DOCETAXEL KABI conține alcool. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă suferiți de alcoolism, dacă aveți epilepsie sau insuficiență hepatică. Vezi, de asemenea, pct. de mai jos „DOCETAXEL KABI conține etanol (alcool)”.

## **DOCETAXEL KABI împreună cu alte medicamente**

Cantitatea de alcool din acest medicament poate influența efectele altor medicamente. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați alte medicamente.

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

## **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

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

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

Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului și timp de 2 luni după încheierea tratamentului cu acest medicament. Trebuie să utilizați o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului și timp de 2 luni după încheierea tratamentului, deoarece DOCETAXEL KABI poate avea efecte nedorite pentru produsul de concepție (făt). Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu DOCETAXEL KABI.

Dacă sunteți bărbat și sunteți tratat cu DOCETAXEL KABI, nu trebuie să concepeți un copil și trebuie să folosiți o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului și timp de 4 luni după încheierea tratamentului cu acest medicament. Se recomandă să cereți sfatul privind oportunitatea conservării spermei înainte de tratament, deoarece docetaxelul poate afecta fertilitatea la bărbați.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Cantitatea de alcool din acest medicament vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Puteți avea reacții adverse ale acestui medicament care vă pot influența în mod negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje (vezi pct. 4 Reacții adverse posibile). Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul din spital.

## **DOCETAXEL KABI conține etanol (alcool).**

Acest medicament conține 1,58 g de alcool (etanol) per fiecare 4 ml, echivalent cu 39,5% m/v. Cantitatea dintr-o doză de 9 ml este echivalentă cu 88,9 ml bere sau 35,6 ml vin.

Alcoolul din acest medicament poate afecta copiii. Efectele pot include senzație de somnolență și modificări de comportament. De asemenea, alcoolul le poate afecta capacitatea de concentrare și posibilitatea de implicare în activități fizice.

Dacă aveți epilepsie sau probleme ale ficatului, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament.

Dacă aveți dependență de alcool, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament.

## **3. Cum să utilizați DOCETAXEL KABI**

DOCETAXEL KABI vă va fi administrat de către personalul medical.

### **Doza uzuală**

Doza uzuală va depinde de greutatea dumneavoastră și de starea dumneavoastră generală. Medicul dumneavoastră vă va calcula aria suprafeței corporale în metri pătrați (m<sup>2</sup>) și va determina doza pe care trebuie să o primiți.

### **Modul și calea de administrare**

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

### **Frecvența de administrare**

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

Medicul dumneavoastră poate modifica doza și frecvența administrărilor, în funcție de analizele de sânge, de starea dumneavoastră generală și de răspunsul dumneavoastră la DOCETAXEL KABI. Vă rugăm să informați medicul dumneavoastră în special în caz de diaree, leziuni în cavitatea bucală, senzație de amorțeală sau înțepături sau febră și să-i dați rezultatele analizelor de sânge. Această informație îi va permite să decidă dacă este necesară o reducere a dozei. Dacă aveți orice nelămurire referitoare la utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul din spital.

## **4. Reacții adverse posibile**

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

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

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la DOCETAXEL KABI în monoterapie sunt: scăderea numărului de celule roșii sau de celule albe sanguine, căderea părului, greață, vărsături, leziuni în cavitatea bucală, diaree și oboseală.

Severitatea reacțiilor adverse la DOCETAXEL KABI poate fi crescută când DOCETAXEL KABI este administrat în asociere cu alte medicamente chimioterapice.

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

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

Este posibil să apară reacții mai severe.

Dacă ați avut o reacție alergică la paclitaxel, este posibil să aveți, de asemenea, o reacție alergică la docetaxel, care poate fi mai severă.

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

Între două perfuzii cu DOCETAXEL KABI pot să apară următoarele, iar frecvența poate varia în funcție de asocierea de medicamente primită:

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

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

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- candidoză orală
- deshidratare
- amețeli
- afectare a auzului
- scădere a tensiunii arteriale; bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- insuficiență cardiacă
- esofagită
- uscăciune a gurii
- înghițire dificilă sau dureroasă
- hemoragie
- enzime hepatice crescute (de unde rezultă necesitatea analizelor de sânge regulate)
- creștere a valorilor zahărului din sânge (diabet zaharat)
- scădere a valorilor potasiului, calciului și/sau fosfatului din sânge.

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

- pierderea temporară a stării de conștiență (leșin)
- reacții pe piele la locul injectării, flebită (inflamație a venelor) sau umflare
- cheaguri de sânge

- la pacienții care sunt tratați cu docetaxel împreună cu anumite alte tratamente împotriva cancerului, pot apărea leucemie mieloidă acută și sindrom mielodisplazic (tipuri de cancer ale sângelui).

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- inflamație a colonului, a intestinului subțire, care poate determina decesul (cu frecvență necunoscută); perforație intestinală.

**Frecvență necunoscută** (nu poate fi estimată din datele disponibile):

- boală pulmonară interstițială (inflamație la nivelul plămânilor, care provoacă tuse și respirație îngreunată. Inflamația la nivelul plămânilor se poate, de asemenea, instala atunci când terapia cu docetaxel este utilizată împreună cu radioterapie)
- pneumonie (infecție la nivelul plămânilor)
- fibroză pulmonară (cicatrici și îngroșări la nivelul plămânilor, cu senzație de lipsă de aer).
- vedere încețoșată, din cauza umflării retinei în interiorul ochilor (edem macular cistoid)
- scădere a valorilor sodiului și/sau magneziului în sângele dumneavoastră (tulburări ale echilibrului electrolitic)
- aritmie ventriculară sau tahicardie ventriculară (care se manifestă sub formă de bătăi neregulate și/sau rapide ale inimii, scurtare severă a respirației, amețelă și/sau leșin). Unele dintre aceste simptome pot fi grave. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.
- reacții la locul injectării, într-un loc în care ați mai avut anterior o reacție alergică
- la pacienții care sunt tratați cu docetaxel împreună cu anumite alte tratamente împotriva cancerului, pot apărea limfom non-Hodgkin (un tip de cancer care afectează sistemul imunitar) și alte tipuri de cancer
- sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET) (formarea de vezicule, exfolierea sau sângerarea la nivelul oricărei regiuni a pielii dumneavoastră (inclusiv la nivelul buzelor, ochilor, gurii, nasului, organelor genitale, mâinilor sau picioarelor), însoțite sau nu de o erupție la nivelul pielii. În același timp, puteți avea și simptome asemănătoare gripei, cum sunt febră, frisoane sau dureri musculare.
- pustuloză exantematoasă acută generalizată (PEAG) (erupție generalizată la nivelul pielii, de culoare roșie, solzoasă, cu umflături sub pielea inflamată (inclusiv la nivelul pliurilor pielii, trunchiului și extremităților superioare) și formare de vezicule, însoțite de febră
- sindromul de liză tumorală este o afecțiune gravă, evidențiată prin modificări ale analizelor de sânge, cum sunt creșterea valorilor acidului uric, potasiului, fosforului și scăderea valorilor calciului; și duce la apariția unor simptome cum sunt convulsiile, insuficiența renală (scăderea cantității sau închiderea la culoare a urinei) și tulburări ale ritmului bătăilor inimii. Dacă apare, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- miozită (inflamație a mușchilor – căldură, roșeață și umflare – care provoacă durere și slăbiciune musculară).

### Raportarea reacțiilor adverse

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

## 5. Cum se păstrează DOCETAXEL KABI

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

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

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

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

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

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține DOCETAXEL KABI**

- Substanța activă este docetaxel anhidru. Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține docetaxel 20 mg.
- Celelalte componente sunt polisorbat 80, etanol anhidru (vezi pct. 2) și acid citric anhidru (pentru ajustarea pH-ului).

### **Cum arată DOCETAXEL KABI și conținutul ambalajului**

DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție limpede, incoloră până la galben-pal.

Flacon din sticlă incoloră tip I cu capacitatea de 6 ml, prevăzut cu dop din cauciuc flurotec și o capsă detașabilă din aluminiu, de culoare albastră, conținând 4 ml concentrat.

Fiecare cutie conține un flacon a 4 ml concentrat (80 mg docetaxel).

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Germania

### **Fabricantul**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfingstweide 53  
61169 Friedberg  
Germania

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

**Acest prospect a fost revizuit în .**

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

## **GHID DE PREPARARE PENTRU UTILIZAREA DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml CONCENTRAT PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ**

---

*Este important să citiți întregul conținut al acestui ghid înainte de prepararea DOCETAXEL KABI soluție perfuzabilă.*

### Recomandări pentru manipularea în condiții de siguranță

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

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

### Prepararea pentru administrare intravenoasă

#### Prepararea soluției perfuzabile

**NU UTILIZAȚI alt medicament care conține docetaxel, constând în 2 flacoane (concentrat și solvent) împreună cu acest medicament (DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, care conține numai 1 flacon).**

**DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă NU necesită diluare prealabilă cu un solvent și este pregătit pentru a fi adăugat în soluția perfuzabilă.**

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

**Concentrația de docetaxel din flaconul de DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml este de 20 mg/ml.**

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

### Eliminare

Toate materialele care au fost utilizate pentru diluare și administrare trebuie eliminate în conformitate cu procedurile standard. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul



cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** docetaxel

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spital sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spital sau asistentei medicale. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

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

#### **1. Ce este DOCETAXEL KABI și pentru ce se utilizează**

Numele acestui medicament este DOCETAXEL KABI. Denumirea Comună Internațională a substanței active este docetaxel. Docetaxelul este o substanță derivată din acele copacului tisa. Docetaxelul aparține grupului de medicamente antineoplazice denumite taxoide.

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

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

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați DOCETAXEL KABI**

##### **Nu trebuie să vi se administreze DOCETAXEL KABI:**

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la docetaxel sau oricare dintre celelalte componentele ale DOCETAXEL KABI (enumerate la pct.6).
- dacă numărul de celule albe din sângele dumneavoastră este prea mic.
- dacă aveți o boală severă de ficat.

## Atenționări și precauții

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

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți durere sau sensibilitate la nivelul abdomenului, diaree, sângerare din rect, sânge în scaun sau febră. Aceste simptome pot fi primele semne ale unei toxicități grave la nivelul stomacului și intestinului, care poate determina decesul. Medicul dumneavoastră le va trata imediat.

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

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă ați avut o reacție alergică la un tratament anterior cu paclitaxel.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți probleme ale inimii.

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

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

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

La administrarea de DOCETAXEL KABI, a fost raportată apariția unor probleme severe la nivelul pielii, cum sunt sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) și pustuloza exantematoasă acută generalizată (PEAG):

- simptomele SSJ/NET pot include formarea de vezicule, exfolierea sau sângerarea la nivelul oricărei regiuni a pielii dumneavoastră (inclusiv la nivelul buzelor, ochilor, gurii, nasului, organelor genitale, mâinilor sau picioarelor), însoțite sau nu de o erupție la nivelul pielii. În același timp, puteți avea și simptome asemănătoare gripei, cum sunt febră, frisoane sau dureri musculare.
- simptomele PEAG pot include o erupție generalizată la nivelul pielii, de culoare roșie, solzoasă, cu umflături sub pielea inflamată (inclusiv la nivelul pliurilor pielii, trunchiului și extremităților superioare) și formare de vezicule, însoțite de febră.

Dacă vă apar reacții adverse severe la nivelul pielii sau oricare dintre reacțiile descrise mai sus, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau unui profesionist din domeniul sănătății.

Înainte de începerea administrării de DOCETAXEL KABI, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului din spital sau asistentei medicale dacă aveți probleme cu rinichii sau valori crescute ale acidului uric în sânge.

DOCETAXEL KABI conține alcool. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă suferiți de alcoolism, dacă aveți epilepsie sau insuficiență hepatică. Vezi, de asemenea, pct. de mai jos „DOCETAXEL KABI conține etanol (alcool)”.

## **DOCETAXEL KABI împreună cu alte medicamente**

Cantitatea de alcool din acest medicament poate influența efectele altor medicamente. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați alte medicamente.

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

## **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

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

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

Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului și timp de 2 luni după încheierea tratamentului cu acest medicament. Trebuie să utilizați o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului și timp de 2 luni după încheierea tratamentului, deoarece DOCETAXEL KABI poate avea efecte nedorite pentru produsul de concepție (făt). Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu DOCETAXEL KABI.

Dacă sunteți bărbat și sunteți tratat cu DOCETAXEL KABI, nu trebuie să concepeți un copil și trebuie să folosiți o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului și timp de 4 luni după încheierea tratamentului cu acest medicament. Se recomandă să cereți sfatul privind oportunitatea conservării spermei înainte de tratament, deoarece docetaxelul poate afecta fertilitatea la bărbați.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Cantitatea de alcool din acest medicament vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Puteți avea reacții adverse ale acestui medicament care vă pot influența în mod negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje (vezi pct. 4 Reacții adverse posibile). Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul din spital.

## **DOCETAXEL KABI conține etanol (alcool).**

Acest medicament conține 2,37 g de alcool (etanol) per fiecare 6 ml, echivalent cu 39,5% m/v. Cantitatea dintr-o doză de 9 ml este echivalentă cu 88,9 ml bere sau 35,6 ml vin.

Alcoolul din acest medicament poate afecta copiii. Efectele pot include senzație de somnolență și modificări de comportament. De asemenea, alcoolul le poate afecta capacitatea de concentrare și posibilitatea de implicare în activități fizice.

Dacă aveți epilepsie sau probleme ale ficatului, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament.

Dacă aveți dependență de alcool, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament.

## **3. Cum să utilizați DOCETAXEL KABI**

DOCETAXEL KABI vă va fi administrat de către personalul medical.

### **Doza uzuală**

Doza uzuală va depinde de greutatea dumneavoastră și de starea dumneavoastră generală. Medicul dumneavoastră vă va calcula aria suprafeței corporale în metri pătrați (m<sup>2</sup>) și va determina doza pe care trebuie să o primiți.

### **Modul și calea de administrare**

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

### **Frecvența de administrare**

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

Medicul dumneavoastră poate modifica doza și frecvența administrărilor, în funcție de analizele de sânge, de starea dumneavoastră generală și de răspunsul dumneavoastră la DOCETAXEL KABI. Vă rugăm să informați medicul dumneavoastră în special în caz de diaree, leziuni în cavitatea bucală, senzație de amorțeală sau înțepături sau febră și să-i dați rezultatele analizelor de sânge. Această informație îi va permite să decidă dacă este necesară o reducere a dozei. Dacă aveți orice nelămurire referitoare la utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul din spital.

## **4. Reacții adverse posibile**

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

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

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la DOCETAXEL KABI în monoterapie sunt: scăderea numărului de celule roșii sau de celule albe sanguine, căderea părului, greață, vărsături, leziuni în cavitatea bucală, diaree și oboseală.

Severitatea reacțiilor adverse la DOCETAXEL KABI poate fi crescută când DOCETAXEL KABI este administrat în asociere cu alte medicamente chimioterapice.

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

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

Este posibil să apară reacții mai severe.

Dacă ați avut o reacție alergică la paclitaxel, este posibil să aveți, de asemenea, o reacție alergică la docetaxel, care poate fi mai severă.

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

Între două perfuzii cu DOCETAXEL KABI pot să apară următoarele, iar frecvența poate varia în funcție de asocierea de medicamente primită:

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

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

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- candidoză orală
- deshidratare
- amețeli
- afectare a auzului
- scădere a tensiunii arteriale; bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- insuficiență cardiacă
- esofagită
- uscăciune a gurii
- înghițire dificilă sau dureroasă
- hemoragie
- enzime hepatice crescute (de unde rezultă necesitatea analizelor de sânge regulate)
- creștere a valorilor zahărului din sânge (diabet zaharat)
- scădere a valorilor potasiului, calciului și/sau fosfatului din sânge.

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

- pierderea temporară a stării de conștiență (leșin)
- reacții pe piele la locul injectării, flebită (inflamație a venelor) sau umflare
- cheaguri de sânge

- la pacienții care sunt tratați cu docetaxel împreună cu anumite alte tratamente împotriva cancerului, pot apărea leucemie mieloidă acută și sindrom mielodisplazic (tipuri de cancer ale sângelui).

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- inflamație a colonului, a intestinului subțire, care poate determina decesul (cu frecvență necunoscută); perforație intestinală.

**Frecvență necunoscută** (nu poate fi estimată din datele disponibile):

- boală pulmonară interstițială (inflamație la nivelul plămânilor, care provoacă tuse și respirație îngreunată. Inflamația la nivelul plămânilor se poate, de asemenea, instala atunci când terapia cu docetaxel este utilizată împreună cu radioterapie)
- pneumonie (infecție la nivelul plămânilor)
- fibroză pulmonară (cicatrici și îngroșări la nivelul plămânilor, cu senzație de lipsă de aer).
- vedere încețoșată, din cauza umflării retinei în interiorul ochilor (edem macular cistoid)
- scădere a valorilor sodiului și/sau magneziului în sângele dumneavoastră (tulburări ale echilibrului electrolitic)
- aritmie ventriculară sau tahicardie ventriculară (care se manifestă sub formă de bătăi neregulate și/sau rapide ale inimii, scurtare severă a respirației, amețelă și/sau leșin). Unele dintre aceste simptome pot fi grave. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.
- reacții la locul injectării, într-un loc în care ați mai avut anterior o reacție alergică
- la pacienții care sunt tratați cu docetaxel împreună cu anumite alte tratamente împotriva cancerului, pot apărea limfom non-Hodgkin (un tip de cancer care afectează sistemul imunitar) și alte tipuri de cancer
- sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET) (formarea de vezicule, exfolierea sau sângerarea la nivelul oricărei regiuni a pielii dumneavoastră (inclusiv la nivelul buzelor, ochilor, gurii, nasului, organelor genitale, mâinilor sau picioarelor), însoțite sau nu de o erupție la nivelul pielii. În același timp, puteți avea și simptome asemănătoare gripei, cum sunt febră, frisoane sau dureri musculare.
- pustuloză exantematoasă acută generalizată (PEAG) (erupție generalizată la nivelul pielii, de culoare roșie, solzoasă, cu umflături sub pielea inflamată (inclusiv la nivelul pliurilor pielii, trunchiului și extremităților superioare) și formare de vezicule, însoțite de febră
- sindromul de liză tumorală este o afecțiune gravă, evidențiată prin modificări ale analizelor de sânge, cum sunt creșterea valorilor acidului uric, potasiului, fosforului și scăderea valorilor calciului; și duce la apariția unor simptome cum sunt convulsiile, insuficiența renală (scăderea cantității sau închiderea la culoare a urinei) și tulburări ale ritmului bătăilor inimii. Dacă apare, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- miozită (inflamație a mușchilor – căldură, roșeață și umflare – care provoacă durere și slăbiciune musculară).

### Raportarea reacțiilor adverse

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

## 5. Cum se păstrează DOCETAXEL KABI

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

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

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

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

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

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține DOCETAXEL KABI**

- Substanța activă este docetaxel anhidru. Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține docetaxel 20 mg.
- Celelalte componente sunt polisorbat 80, etanol anhidru (vezi pct. 2) și acid citric anhidru (pentru ajustarea pH-ului).

### **Cum arată DOCETAXEL KABI și conținutul ambalajului**

DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție limpede, incoloră până la galben-pal.

Flacon din sticlă incoloră tip I cu capacitatea de 6 ml, prevăzut cu dop din cauciuc flurotec și o capsă detașabilă din aluminiu, de culoare roșie, conținând 6 ml concentrat.

Fiecare cutie conține un flacon a 6 ml concentrat (120 mg docetaxel).

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Germania

### **Fabricantul**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfingstweide 53  
61169 Friedberg  
Germania

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

### **Acest prospect a fost revizuit în .**

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:



## GHID DE PREPARARE PENTRU UTILIZAREA DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml CONCENTRAT PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ

---

*Este important să citiți întregul conținut al acestui ghid înainte de prepararea DOCETAXEL KABI soluție perfuzabilă.*

### Recomandări pentru manipularea în condiții de siguranță

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

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

### Prepararea pentru administrare intravenoasă

#### Prepararea soluției perfuzabile

**NU UTILIZAȚI alt medicament care conține docetaxel, constând în 2 flacoane (concentrat și solvent) împreună cu acest medicament (DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, care conține numai 1 flacon).**

**DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă NU necesită diluare prealabilă cu un solvent și este pregătit pentru a fi adăugat în soluția perfuzabilă.**

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

**Concentrația de docetaxel din flaconul de DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml este de 20 mg/ml.**

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

### Eliminare

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

## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** docetaxel

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spital sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spital sau asistentei medicale. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

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

#### **1. Ce este DOCETAXEL KABI și pentru ce se utilizează**

Numele acestui medicament este DOCETAXEL KABI. Denumirea Comună Internațională a substanței active este docetaxel. Docetaxelul este o substanță derivată din acele copacului tisa. Docetaxelul aparține grupului de medicamente antineoplazice denumite taxoide.

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

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

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați DOCETAXEL KABI**

##### **Nu trebuie să vi se administreze DOCETAXEL KABI:**

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la docetaxel sau oricare dintre celelalte componentele ale DOCETAXEL KABI (enumerate la pct.6).
- dacă numărul de celule albe din sângele dumneavoastră este prea mic.
- dacă aveți o boală severă de ficat.

## Atenționări și precauții

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

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți durere sau sensibilitate la nivelul abdomenului, diaree, sângerare din rect, sânge în scaun sau febră. Aceste simptome pot fi primele semne ale unei toxicități grave la nivelul stomacului și intestinului, care poate determina decesul. Medicul dumneavoastră le va trata imediat.

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

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă ați avut o reacție alergică la un tratament anterior cu paclitaxel.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți probleme ale inimii.

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

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

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

La administrarea de DOCETAXEL KABI, a fost raportată apariția unor probleme severe la nivelul pielii, cum sunt sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) și pustuloza exantematoasă acută generalizată (PEAG):

- simptomele SSJ/NET pot include formarea de vezicule, exfolierea sau sângerarea la nivelul oricărei regiuni a pielii dumneavoastră (inclusiv la nivelul buzelor, ochilor, gurii, nasului, organelor genitale, mâinilor sau picioarelor), însoțite sau nu de o erupție la nivelul pielii. În același timp, puteți avea și simptome asemănătoare gripei, cum sunt febră, frisoane sau dureri musculare.
- simptomele PEAG pot include o erupție generalizată la nivelul pielii, de culoare roșie, solzoasă, cu umflături sub pielea inflamată (inclusiv la nivelul pliurilor pielii, trunchiului și extremităților superioare) și formare de vezicule, însoțite de febră.

Dacă vă apar reacții adverse severe la nivelul pielii sau oricare dintre reacțiile descrise mai sus, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau unui profesionist din domeniul sănătății.

Înainte de începerea administrării de DOCETAXEL KABI, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului din spital sau asistentei medicale dacă aveți probleme cu rinichii sau valori crescute ale acidului uric în sânge.

DOCETAXEL KABI conține alcool. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă suferiți de alcoolism, dacă aveți epilepsie sau insuficiență hepatică. Vezi, de asemenea, pct. de mai jos „DOCETAXEL KABI conține etanol (alcool)”.

## **DOCETAXEL KABI împreună cu alte medicamente**

Cantitatea de alcool din acest medicament poate influența efectele altor medicamente. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați alte medicamente.

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

## **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

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

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

Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului și timp de 2 luni după încheierea tratamentului cu acest medicament. Trebuie să utilizați o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului și timp de 2 luni după încheierea tratamentului, deoarece DOCETAXEL KABI poate avea efecte nedorite pentru produsul de concepție (făt). Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu DOCETAXEL KABI.

Dacă sunteți bărbat și sunteți tratat cu DOCETAXEL KABI, nu trebuie să concepeți un copil și trebuie să folosiți o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului și timp de 4 luni după încheierea tratamentului cu acest medicament. Se recomandă să cereți sfatul privind oportunitatea conservării spermei înainte de tratament, deoarece docetaxelul poate afecta fertilitatea la bărbați.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Cantitatea de alcool din acest medicament vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Puteți avea reacții adverse ale acestui medicament care vă pot influența în mod negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje (vezi pct. 4 Reacții adverse posibile). Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul din spital.

## **DOCETAXEL KABI conține etanol (alcool).**

Acest medicament conține 3,16 g de alcool (etanol) per fiecare 8 ml, echivalent cu 39,5% m/v. Cantitatea dintr-o doză de 9 ml este echivalentă cu 88,9 ml bere sau 35,6 ml vin.

Alcoolul din acest medicament poate afecta copiii. Efectele pot include senzație de somnolență și modificări de comportament. De asemenea, alcoolul le poate afecta capacitatea de concentrare și posibilitatea de implicare în activități fizice.

Dacă aveți epilepsie sau probleme ale ficatului, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament.

Dacă aveți dependență de alcool, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament.

## **3. Cum să utilizați DOCETAXEL KABI**

DOCETAXEL KABI vă va fi administrat de către personalul medical.

### **Doza uzuală**

Doza uzuală va depinde de greutatea dumneavoastră și de starea dumneavoastră generală. Medicul dumneavoastră vă va calcula aria suprafeței corporale în metri pătrați (m<sup>2</sup>) și va determina doza pe care trebuie să o primiți.

### **Modul și calea de administrare**

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

### **Frecvența de administrare**

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

Medicul dumneavoastră poate modifica doza și frecvența administrărilor, în funcție de analizele de sânge, de starea dumneavoastră generală și de răspunsul dumneavoastră la DOCETAXEL KABI. Vă rugăm să informați medicul dumneavoastră în special în caz de diaree, leziuni în cavitatea bucală, senzație de amorțeală sau înțepături sau febră și să-i dați rezultatele analizelor de sânge. Această informație îi va permite să decidă dacă este necesară o reducere a dozei. Dacă aveți orice nelămurire referitoare la utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul din spital.

## **4. Reacții adverse posibile**

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

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

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la DOCETAXEL KABI în monoterapie sunt: scăderea numărului de celule roșii sau de celule albe sanguine, căderea părului, greață, vărsături, leziuni în cavitatea bucală, diaree și oboseală.

Severitatea reacțiilor adverse la DOCETAXEL KABI poate fi crescută când DOCETAXEL KABI este administrat în asociere cu alte medicamente chimioterapice.

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

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

Este posibil să apară reacții mai severe.

Dacă ați avut o reacție alergică la paclitaxel, este posibil să aveți, de asemenea, o reacție alergică la docetaxel, care poate fi mai severă.

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

Între două perfuzii cu DOCETAXEL KABI pot să apară următoarele, iar frecvența poate varia în funcție de asocierea de medicamente primită:

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

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

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- candidoză orală
- deshidratare
- amețeli
- afectare a auzului
- scădere a tensiunii arteriale; bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- insuficiență cardiacă
- esofagită
- uscăciune a gurii
- înghițire dificilă sau dureroasă
- hemoragie
- enzime hepatice crescute (de unde rezultă necesitatea analizelor de sânge regulate)
- creștere a valorilor zahărului din sânge (diabet zaharat)
- scădere a valorilor potasiului, calciului și/sau fosfatului din sânge.

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

- pierderea temporară a stării de conștiență (leșin)
- reacții pe piele la locul injectării, flebită (inflamație a venelor) sau umflare
- cheaguri de sânge

- la pacienții care sunt tratați cu docetaxel împreună cu anumite alte tratamente împotriva cancerului, pot apărea leucemie mieloidă acută și sindrom mielodisplazic (tipuri de cancer ale sângelui).

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- inflamație a colonului, a intestinului subțire, care poate determina decesul (cu frecvență necunoscută); perforație intestinală.

**Frecvență necunoscută** (nu poate fi estimată din datele disponibile):

- boală pulmonară interstițială (inflamație la nivelul plămânilor, care provoacă tuse și respirație îngreunată. Inflamația la nivelul plămânilor se poate, de asemenea, instala atunci când terapia cu docetaxel este utilizată împreună cu radioterapie)
- pneumonie (infecție la nivelul plămânilor)
- fibroză pulmonară (cicatrici și îngroșări la nivelul plămânilor, cu senzație de lipsă de aer).
- vedere încețoșată, din cauza umflării retinei în interiorul ochilor (edem macular cistoid)
- scădere a valorilor sodiului și/sau magneziului în sângele dumneavoastră (tulburări ale echilibrului electrolitic)
- aritmie ventriculară sau tahicardie ventriculară (care se manifestă sub formă de bătăi neregulate și/sau rapide ale inimii, scurtare severă a respirației, amețelă și/sau leșin). Unele dintre aceste simptome pot fi grave. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.
- reacții la locul injectării, într-un loc în care ați mai avut anterior o reacție alergică
- la pacienții care sunt tratați cu docetaxel împreună cu anumite alte tratamente împotriva cancerului, pot apărea limfom non-Hodgkin (un tip de cancer care afectează sistemul imunitar) și alte tipuri de cancer
- sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET) (formarea de vezicule, exfolierea sau sângerarea la nivelul oricărei regiuni a pielii dumneavoastră (inclusiv la nivelul buzelor, ochilor, gurii, nasului, organelor genitale, mâinilor sau picioarelor), însoțite sau nu de o erupție la nivelul pielii. În același timp, puteți avea și simptome asemănătoare gripei, cum sunt febră, frisoane sau dureri musculare.
- pustuloză exantematoasă acută generalizată (PEAG) (erupție generalizată la nivelul pielii, de culoare roșie, solzoasă, cu umflături sub pielea inflamată (inclusiv la nivelul pliurilor pielii, trunchiului și extremităților superioare) și formare de vezicule, însoțite de febră
- sindromul de liză tumorală este o afecțiune gravă, evidențiată prin modificări ale analizelor de sânge, cum sunt creșterea valorilor acidului uric, potasiului, fosforului și scăderea valorilor calciului; și duce la apariția unor simptome cum sunt convulsiile, insuficiența renală (scăderea cantității sau închiderea la culoare a urinei) și tulburări ale ritmului bătăilor inimii. Dacă apare, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- miozită (inflamație a mușchilor – căldură, roșeață și umflare – care provoacă durere și slăbiciune musculară).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

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

## **5. Cum se păstrează DOCETAXEL KABI**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

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

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

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

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

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține DOCETAXEL KABI**

- Substanța activă este docetaxel anhidru. Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține docetaxel 20 mg.
- Celelalte componente sunt polisorbat 80, etanol anhidru (vezi pct. 2) și acid citric anhidru (pentru ajustarea pH-ului).

### **Cum arată DOCETAXEL KABI și conținutul ambalajului**

DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție limpede, incoloră până la galben-pal.

Flacon din sticlă incoloră tip I cu capacitatea de 10 ml, prevăzut cu dop din cauciuc flurotec și o capsă detașabilă din aluminiu, de culoare galbenă, conținând 8 ml concentrat.

Fiecare cutie conține un flacon a 8 ml concentrat (160 mg docetaxel).

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Germania

### **Fabricantul**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfingstweide 53  
61169 Friedberg  
Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

**Acest prospect a fost revizuit în .**

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:



## GHID DE PREPARARE PENTRU UTILIZAREA DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml CONCENTRAT PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ

---

*Este important să citiți întregul conținut al acestui ghid înainte de prepararea DOCETAXEL KABI soluție perfuzabilă.*

### Recomandări pentru manipularea în condiții de siguranță

Docetaxel este un medicament antineoplazic și, ca și în cazul altor substanțe cu potențial toxic, este necesară prudență atunci când se manipulează și când se prepară soluțiile sale. Se recomandă utilizarea mănușilor.

Dacă DOCETAXEL KABI concentrat sau soluție perfuzabilă vine în contact cu pielea, spălați-vă imediat și abundent cu apă și săpun. Dacă vine în contact cu mucoasele, spălați-vă imediat cu apă din abundență.

### Prepararea pentru administrare intravenoasă

#### Prepararea soluției perfuzabile

**NU UTILIZAȚI alt medicament care conține docetaxel, constând în 2 flacoane (concentrat și solvent) împreună cu acest medicament (DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, care conține numai 1 flacon).**

**DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă NU necesită diluare prealabilă cu un solvent și este pregătit pentru a fi adăugat în soluția perfuzabilă.**

- Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări și trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului. Poate fi necesar mai mult de un flacon de concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru a obține doza necesară pentru pacient. De exemplu, pentru o doză de 140 mg docetaxel ar fi necesari 7 ml docetaxel concentrat pentru soluție perfuzabilă.
- Extrageți printr-o tehnică aseptică doza necesară de concentrat pentru soluție perfuzabilă, utilizând o seringă calibrată.

**Concentrația de docetaxel din flaconul de DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml este de 20 mg/ml.**

- Apoi, injectați printr-o singură injecție (o singură perforare) într-o pungă sau într-un flacon pentru perfuzie, fiecare cu capacitatea de 250 ml, care conține fie soluție perfuzabilă de glucoză 5%, fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Dacă este necesară o doză de docetaxel mai mare de 190 mg, se utilizează un volum mai mare de soluție vehicul, astfel încât să nu se depășească concentrația de docetaxel de 0,74 mg/ml soluție perfuzabilă.
- Se agită manual pungă sau flaconul de perfuzie, prin mișcări de rotație.
- Din punct de vedere microbiologic, reconstituirea/diluarea trebuie să aibă loc în condiții controlate și aseptice și soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului. Odată introdusă în pungă pentru perfuzie conform recomandărilor, soluția perfuzabilă de docetaxel este stabilă timp de 6 ore, dacă este păstrată la temperaturi sub 25°C. Aceasta trebuie utilizată în decurs de 6 ore (incluzând timpul alocat administrării perfuziei intravenoase cu durată de o oră).
- Soluția perfuzabilă de docetaxel este suprasaturată, prin urmare poate cristaliza în timp. În cazul în care apar cristale, soluția nu mai poate fi utilizată și trebuie aruncată.
- Similar tuturor medicamentelor pentru administrare parenterală, soluția perfuzabilă trebuie verificată vizual înainte de utilizare; soluțiile care conțin precipitat trebuie aruncate.

### Eliminare

Toate materialele care au fost utilizate pentru diluare și administrare trebuie eliminate în conformitate cu procedurile standard. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** docetaxel

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spital sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spital sau asistentei medicale. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este DOCETAXEL KABI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați DOCETAXEL KABI
3. Cum să utilizați DOCETAXEL KABI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează DOCETAXEL KABI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este DOCETAXEL KABI și pentru ce se utilizează**

Numele acestui medicament este DOCETAXEL KABI. Denumirea Comună Internațională a substanței active este docetaxel. Docetaxelul este o substanță derivată din acele copacului tisa. Docetaxelul aparține grupului de medicamente antineoplazice denumite taxoide.

DOCETAXEL KABI v-a fost prescris de medicul dumneavoastră pentru tratamentul cancerului de sân, al anumitor forme ale cancerului bronhopulmonar (altul decât cel cu celule mici), al cancerului de prostată, al cancerului gastric sau al cancerului capului și gâtului:

- Pentru tratamentul cancerului de sân în stadiu avansat, DOCETAXEL KABI poate fi administrat fie singur, fie în asociere cu doxorubicină, trastuzumab sau capecitabină.
- Pentru tratamentul cancerului de sân în stadiu precoce cu sau fără afectare a ganglionilor limfatici, DOCETAXEL KABI poate fi administrat în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă;
- Pentru tratamentul cancerului bronhopulmonar, DOCETAXEL KABI se poate administra fie singur, fie în asociere cu cisplatină.
- Pentru tratamentul cancerului de prostată, DOCETAXEL KABI este administrat în asociere cu prednison sau prednisolon.
- Pentru tratamentul cancerului gastric metastazat, DOCETAXEL KABI este administrat în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil.
- Pentru tratamentul cancerului capului și gâtului, DOCETAXEL KABI se administrează în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați DOCETAXEL KABI**

##### **Nu trebuie să vi se administreze DOCETAXEL KABI:**

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la docetaxel sau oricare dintre celelalte componentele ale DOCETAXEL KABI (enumerate la pct.6).
- dacă numărul de celule albe din sângele dumneavoastră este prea mic.
- dacă aveți o boală severă de ficat.

## Atenționări și precauții

Înainte de fiecare administrare de DOCETAXEL KABI, vi se vor efectua analize ale sângelui pentru a se verifica dacă numărul de celule din sânge și funcția ficatului sunt suficiente pentru a primi DOCETAXEL KABI. În caz de tulburări ale celulelor albe ale sângelui, puteți avea asociate febră sau infecții.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți durere sau sensibilitate la nivelul abdomenului, diaree, sângerare din rect, sânge în scaun sau febră. Aceste simptome pot fi primele semne ale unei toxicități grave la nivelul stomacului și intestinului, care poate determina decesul. Medicul dumneavoastră le va trata imediat.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți probleme cu vederea. În cazul în care aveți probleme cu vederea, în special dacă aveți vedere încețoșată, trebuie să vi se examineze imediat ochii și vederea.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă ați avut o reacție alergică la un tratament anterior cu paclitaxel.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți probleme ale inimii.

Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului din spitalul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă apar probleme la nivelul plămânilor sau dacă cele existente se agravează (febră, senzație de lipsă de aer sau tuse). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă oprească imediat tratamentul.

Vi se va spune să luați premedicație constând într-un glucocorticoid oral, cum este dexametazona, începând cu o zi înainte de administrarea DOCETAXEL KABI și în continuare, timp de una sau două zile după aceasta, pentru a minimaliza anumite reacții adverse care pot să apară după perfuzia cu DOCETAXEL KABI, în special reacții alergice și retenție de lichide (umflarea mâinilor, plantei, picioarelor sau creștere în greutate).

În timpul tratamentului, este posibil să vi se administreze alte medicamente pentru menținerea numărului de celule sanguine.

La administrarea de DOCETAXEL KABI, a fost raportată apariția unor probleme severe la nivelul pielii, cum sunt sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) și pustuloza exantematoasă acută generalizată (PEAG):

- simptomele SSJ/NET pot include formarea de vezicule, exfolierea sau sângerarea la nivelul oricărei regiuni a pielii dumneavoastră (inclusiv la nivelul buzelor, ochilor, gurii, nasului, organelor genitale, mâinilor sau picioarelor), însoțite sau nu de o erupție la nivelul pielii. În același timp, puteți avea și simptome asemănătoare gripei, cum sunt febră, frisoane sau dureri musculare.
- simptomele PEAG pot include o erupție generalizată la nivelul pielii, de culoare roșie, solzoasă, cu umflături sub pielea inflamată (inclusiv la nivelul pliurilor pielii, trunchiului și extremităților superioare) și formare de vezicule, însoțite de febră.

Dacă vă apar reacții adverse severe la nivelul pielii sau oricare dintre reacțiile descrise mai sus, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau unui profesionist din domeniul sănătății.

Înainte de începerea administrării de DOCETAXEL KABI, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului din spital sau asistentei medicale dacă aveți probleme cu rinichii sau valori crescute ale acidului uric în sânge.

DOCETAXEL KABI conține alcool. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă suferiți de alcoolism, dacă aveți epilepsie sau insuficiență hepatică. Vezi, de asemenea, pct. de mai jos „DOCETAXEL KABI conține etanol (alcool)”.

### **DOCETAXEL KABI împreună cu alte medicamente**

Cantitatea de alcool din acest medicament poate influența efectele altor medicamente. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați alte medicamente.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului spitalului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Acest lucru este necesar, deoarece DOCETAXEL KABI sau celălalt medicament pot să nu acționeze așa cum se așteaptă și dumneavoastră puteți să aveți mai ușor reacții adverse.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

DOCETAXEL KABI NU trebuie administrat dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care este clar indicat de către medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului și timp de 2 luni după încheierea tratamentului cu acest medicament. Trebuie să utilizați o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului și timp de 2 luni după încheierea tratamentului, deoarece DOCETAXEL KABI poate avea efecte nedorite pentru produsul de concepție (făt). Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu DOCETAXEL KABI.

Dacă sunteți bărbat și sunteți tratat cu DOCETAXEL KABI, nu trebuie să concepeți un copil și trebuie să folosiți o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului și timp de 4 luni după încheierea tratamentului cu acest medicament. Se recomandă să cereți sfatul privind oportunitatea conservării spermei înainte de tratament, deoarece docetaxelul poate afecta fertilitatea la bărbați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Cantitatea de alcool din acest medicament vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Puteți avea reacții adverse ale acestui medicament care vă pot influența în mod negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje (vezi pct. 4 Reacții adverse posibile). Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul din spital.

### **DOCETAXEL KABI conține etanol (alcool).**

Acest medicament conține 3,55 g de alcool (etanol) per fiecare 9 ml, echivalent cu 39,5% m/v. Cantitatea dintr-o doză de 9 ml este echivalentă cu 88,9 ml bere sau 35,6 ml vin.

Alcoolul din acest medicament poate afecta copiii. Efectele pot include senzație de somnolență și modificări de comportament. De asemenea, alcoolul le poate afecta capacitatea de concentrare și posibilitatea de implicare în activități fizice.

Dacă aveți epilepsie sau probleme ale ficatului, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament.

Dacă aveți dependență de alcool, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament.

### **3. Cum să utilizați DOCETAXEL KABI**

DOCETAXEL KABI vă va fi administrat de către personalul medical.

#### **Doza uzuală**

Doza uzuală va depinde de greutatea dumneavoastră și de starea dumneavoastră generală. Medicul dumneavoastră vă va calcula aria suprafeței corporale în metri pătrați (m<sup>2</sup>) și va determina doza pe care trebuie să o primiți.

#### **Modul și calea de administrare**

DOCETAXEL KABI vă va fi administrat prin perfuzare într-o venă (cale intravenoasă). Durata perfuziei este de aproximativ o oră, timp în care veți sta în spital.

#### **Frecvența de administrare**

De obicei, vi se va administra câte o perfuzie, o dată la 3 săptămâni.

Medicul dumneavoastră poate modifica doza și frecvența administrărilor, în funcție de analizele de sânge, de starea dumneavoastră generală și de răspunsul dumneavoastră la DOCETAXEL KABI. Vă rugăm să informați medicul dumneavoastră în special în caz de diaree, leziuni în cavitatea bucală, senzație de amorțeală sau înțepături sau febră și să-i dați rezultatele analizelor de sânge. Această informație îi va permite să decidă dacă este necesară o reducere a dozei. Dacă aveți orice nelămurire referitoare la utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul din spital.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Medicul va discuta despre acestea cu dumneavoastră și vă va explica potențialele riscuri și beneficii ale tratamentului dumneavoastră.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la DOCETAXEL KABI în monoterapie sunt: scăderea numărului de celule roșii sau de celule albe sanguine, căderea părului, greață, vărsături, leziuni în cavitatea bucală, diaree și oboseală.

Severitatea reacțiilor adverse la DOCETAXEL KABI poate fi crescută când DOCETAXEL KABI este administrat în asociere cu alte medicamente chimioterapice.

În timpul perfuziei efectuate în spital, pot să apară următoarele reacții alergice (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- înroșirea feței, reacții pe piele, mâncărimi
- senzație de apăsare în piept, respirație îngreunată
- febră sau frisoane
- dureri de spate
- tensiune arterială scăzută.

Este posibil să apară reacții mai severe.

Dacă ați avut o reacție alergică la paclitaxel, este posibil să aveți, de asemenea, o reacție alergică la docetaxel, care poate fi mai severă.

Personalul medical din spital vă va supraveghea cu atenție starea în timpul tratamentului. Spuneți imediat dacă observați oricare dintre aceste efecte.

Între două perfuzii cu DOCETAXEL KABI pot să apară următoarele, iar frecvența poate varia în funcție de asocierea de medicamente primită:

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecții, scăderea numărului de celule sanguine roșii (anemie) sau albe (importante pentru combaterea infecțiilor) și a trombocitelor
- febră: dacă apare, trebuie să spuneți imediat medicului
- reacții alergice, după cum sunt descrise mai sus
- lipsa poftei de mâncare (anorexie)
- insomnie
- senzație de amorțeală sau înțepături sau durere la nivelul articulațiilor sau mușchilor
- durere de cap
- modificări ale gustului
- inflamație a ochiului sau lăcrimare crescută
- umflare datorită drenajului limfatic insuficient
- scurtarea respirației
- secreții nazale, inflamație la nivelul gâtului și nasului; tuse
- sângerare nazală
- leziuni în cavitatea bucală
- disconfort gastric, inclusiv greață, vărsături și diaree, constipație
- durere abdominală
- indigestie
- căderea părului: în cele mai multe cazuri se revine la creșterea normală a părului. În unele cazuri (frecvență necunoscută), a fost observată căderea permanentă a părului.
- înroșirea și umflarea palmelor sau tălpilor, care pot determina cojirea pielii (posibil să apară, de asemenea, pe brațe, pe față sau pe corp)
- schimbarea culorii unghiilor, care pot să cadă
- dureri musculare; durere de spate sau durere osoasă
- modificare sau absență a menstruației
- umflarea mâinilor, picioarelor, membrelor inferioare
- oboseală sau simptome asemănătoare gripei
- creștere sau scădere în greutate
- infecție a tractului respirator superior.

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- candidoză orală
- deshidratare
- amețeli
- afectare a auzului
- scădere a tensiunii arteriale; bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- insuficiență cardiacă
- esofagită
- uscăciune a gurii
- înghițire dificilă sau dureroasă
- hemoragie
- enzime hepatice crescute (de unde rezultă necesitatea analizelor de sânge regulate)
- creștere a valorilor zahărului din sânge (diabet zaharat)
- scădere a valorilor potasiului, calciului și/sau fosfatului din sânge.

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- pierderea temporară a stării de conștiență (leșin)
- reacții pe piele la locul injectării, flebită (inflamație a venelor) sau umflare

- cheaguri de sânge
- la pacienții care sunt tratați cu docetaxel împreună cu anumite alte tratamente împotriva cancerului, pot apărea leucemie mieloidă acută și sindrom mielodisplazic (tipuri de cancer ale sângelui).

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- inflamație a colonului, a intestinului subțire, care poate determina decesul (cu frecvență necunoscută); perforație intestinală.

**Frecvență necunoscută** (nu poate fi estimată din datele disponibile):

- boală pulmonară interstițială (inflamație la nivelul plămânilor, care provoacă tuse și respirație îngreunată. Inflamația la nivelul plămânilor se poate, de asemenea, instala atunci când terapia cu docetaxel este utilizată împreună cu radioterapie)
- pneumonie (infecție la nivelul plămânilor)
- fibroză pulmonară (cicatrici și îngroșări la nivelul plămânilor, cu senzație de lipsă de aer).
- vedere încețoșată, din cauza umflării retinei în interiorul ochilor (edem macular cistoid)
- scădere a valorilor sodiului și/sau magneziului în sângele dumneavoastră (tulburări ale echilibrului electrolitic)
- aritmie ventriculară sau tahicardie ventriculară (care se manifestă sub formă de bătaii neregulate și/sau rapide ale inimii, scurtare severă a respirației, amețelă și/sau leșin). Unele dintre aceste simptome pot fi grave. Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.
- reacții la locul injectării, într-un loc în care ați mai avut anterior o reacție alergică
- la pacienții care sunt tratați cu docetaxel împreună cu anumite alte tratamente împotriva cancerului, pot apărea limfom non-Hodgkin (un tip de cancer care afectează sistemul imunitar) și alte tipuri de cancer
- sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET) (formarea de vezicule, exfolierea sau sângerarea la nivelul oricărei regiuni a pielii dumneavoastră (inclusiv la nivelul buzelor, ochilor, gurii, nasului, organelor genitale, mâinilor sau picioarelor), însoțite sau nu de o erupție la nivelul pielii. În același timp, puteți avea și simptome asemănătoare gripei, cum sunt febră, frisoane sau dureri musculare.
- pustuloză exantematoasă acută generalizată (PEAG) (erupție generalizată la nivelul pielii, de culoare roșie, solzoasă, cu umflături sub pielea inflamată (inclusiv la nivelul pliurilor pielii, trunchiului și extremităților superioare) și formare de vezicule, însoțite de febră
- sindromul de liză tumorală este o afecțiune gravă, evidențiată prin modificări ale analizelor de sânge, cum sunt creșterea valorilor acidului uric, potasiului, fosforului și scăderea valorilor calciului; și duce la apariția unor simptome cum sunt convulsiile, insuficiența renală (scăderea cantității sau închiderea la culoare a urinei) și tulburări ale ritmului bătăilor inimii. Dacă apare, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- miozită (inflamație a mușchilor – căldură, roșeață și umflare – care provoacă durere și slăbiciune musculară).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului din spital sau asistentei medicale. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează DOCETAXEL KABI**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta de flacon, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Utilizați flaconul imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Din punct de vedere microbiologic, reconstituirea/diluarea trebuie să aibă loc în condiții controlate și aseptice.

Utilizați medicamentul imediat după ce acesta este adăugat în punga pentru perfuzie. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să fie mai mari de 6 ore la temperaturi sub 25°C, incluzând timpul alocat administrării perfuziei intravenoase la pacient, cu durata de o oră.

Soluția perfuzabilă de docetaxel este suprasaturată, prin urmare poate cristaliza în timp. În cazul în care apar cristale, soluția nu mai poate fi utilizată și trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține DOCETAXEL KABI**

- Substanța activă este docetaxel anhidru. Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține docetaxel 20 mg.
- Celelalte componente sunt polisorbat 80, etanol anhidru (vezi pct. 2) și acid citric anhidru (pentru ajustarea pH-ului).

### **Cum arată DOCETAXEL KABI și conținutul ambalajului**

DOCETAXEL KABI concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție limpede, incoloră până la galben-pal.

Flacon din sticlă incoloră tip I cu capacitatea de 10 ml, prevăzut cu dop din cauciuc flurotec și o capsă detașabilă din aluminiu, de culoare portocalie, conținând 9 ml concentrat.

Fiecare cutie conține un flacon a 9 ml concentrat (180 mg docetaxel).

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Germania

### **Fabricantul**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfingstweide 53  
61169 Friedberg  
Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

### **Acest prospect a fost revizuit în .**

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:



## GHID DE PREPARARE PENTRU UTILIZAREA DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml CONCENTRAT PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ

---

*Este important să citiți întregul conținut al acestui ghid înainte de prepararea DOCETAXEL KABI soluție perfuzabilă.*

### Recomandări pentru manipularea în condiții de siguranță

Docetaxel este un medicament antineoplazic și, ca și în cazul altor substanțe cu potențial toxic, este necesară prudență atunci când se manipulează și când se prepară soluțiile sale. Se recomandă utilizarea mănușilor.

Dacă DOCETAXEL KABI concentrat sau soluție perfuzabilă vine în contact cu pielea, spălați-vă imediat și abundent cu apă și săpun. Dacă vine în contact cu mucoasele, spălați-vă imediat cu apă din abundență.

### Prepararea pentru administrare intravenoasă

#### Prepararea soluției perfuzabile

**NU UTILIZAȚI alt medicament care conține docetaxel, constând în 2 flacoane (concentrat și solvent) împreună cu acest medicament (DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, care conține numai 1 flacon).**

**DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă NU necesită diluare prealabilă cu un solvent și este pregătit pentru a fi adăugat în soluția perfuzabilă.**

- Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări și trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului. Poate fi necesar mai mult de un flacon de concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru a obține doza necesară pentru pacient. De exemplu, pentru o doză de 140 mg docetaxel ar fi necesari 7 ml docetaxel concentrat pentru soluție perfuzabilă.
- Extrageți printr-o tehnică aseptică doza necesară de concentrat pentru soluție perfuzabilă, utilizând o seringă calibrată.

**Concentrația de docetaxel din flaconul de DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml este de 20 mg/ml.**

- Apoi, injectați printr-o singură injecție (o singură perforare) într-o pungă sau într-un flacon pentru perfuzie, fiecare cu capacitatea de 250 ml, care conține fie soluție perfuzabilă de glucoză 5%, fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Dacă este necesară o doză de docetaxel mai mare de 190 mg, se utilizează un volum mai mare de soluție vehicul, astfel încât să nu se depășească concentrația de docetaxel de 0,74 mg/ml soluție perfuzabilă.
- Se agită manual punga sau flaconul de perfuzie, prin mișcări de rotație.
- Din punct de vedere microbiologic, reconstituirea/diluarea trebuie să aibă loc în condiții controlate și aseptice și soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului. Odată introdusă în punga pentru perfuzie conform recomandărilor, soluția perfuzabilă de docetaxel este stabilă timp de 6 ore, dacă este păstrată la temperaturi sub 25°C. Aceasta trebuie utilizată în decurs de 6 ore (incluzând timpul alocat administrării perfuziei intravenoase cu durata de o oră).
- Soluția perfuzabilă de docetaxel este suprasaturată, prin urmare poate cristaliza în timp. În cazul în care apar cristale, soluția nu mai poate fi utilizată și trebuie aruncată.
- Similar tuturor medicamentelor pentru administrare parenterală, soluția perfuzabilă trebuie verificată vizual înainte de utilizare; soluțiile care conțin precipitat trebuie aruncate.

### Eliminare

Toate materialele care au fost utilizate pentru diluare și administrare trebuie eliminate în conformitate cu procedurile standard. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.