

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η χρήση για κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Docefrez 20 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο μίας δόσης περιέχει 20 mg docetaxel (άνυδρης)
Μετά την ανασύσταση, 1 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 24 mg docetaxel.

Έκδοχα: ο διαλύτης περιέχει 35,4% αιθανόλη (κατά βάρος).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή λυόφιλη κόνις.

Ο διαλύτης είναι ιξώδες, διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καρκίνος του μαστού

Το docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη ενδείκνυται για την επικουρική θεραπεία ασθενών με:

- εγχειρίσιμο και θετικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού
- εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού.

Για ασθενείς με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού, η συμπληρωματική θεραπεία θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία σύμφωνα με τα διεθνώς εδραιωμένα κριτήρια για την πρωτογενή θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού (βλ. παράγραφο 5.1).

Το docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού οι οποίες δεν έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο.

Το docetaxel ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού μετά την αποτυχία χημειοθεραπείας. Η προηγούμενη χημειοθεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει ανθρακυκλίνη ή αλκυλιωτικό παράγοντα.

Το docetaxel σε συνδυασμό με trastuzumab ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν το HER2 και οι οποίες δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο.

Το docetaxel σε συνδυασμό με capecitabine ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού μετά την αποτυχία κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Η προηγούμενη θεραπεία θα πρέπει να συμπεριελάμβανε μία ανθρακυκλίνη.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το docetaxel ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, μετά την αποτυχία προηγούμενης χημειοθεραπείας.

Το docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μη χειρουργήσιμο, τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο.

Καρκίνος του προστάτη

Το docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με ορμονοάντοχο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη.

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Το docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα στομάχου, συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο.

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

Το docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil ενδείκνυται για τη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών με τοπικά προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χρήση της docetaxel θα πρέπει να περιορίζεται σε μονάδες ειδικευμένες στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού εξειδικευμένου στη χρήση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 6.6).

Συνιστώμενη δόση

Σε καρκίνο του μαστού, σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σε καρκίνο του στομάχου και σε καρκίνο κεφαλής και τραχήλου μπορεί να χρησιμοποιηθεί η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία συνίσταται στην από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως 16 mg δεξαμεθαζόνης ημερησίως (π.χ. 8 mg δύο φορές την ημέρα) για 3 ημέρες, αρχίζοντας 1 ημέρα πριν από τη χορήγηση της docetaxel, εκτός εάν αυτό αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.4). Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας. Σε καρκίνο του προστάτη, όπου γίνεται συνδυασμένη χρήση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, το προκαταρκτικό φαρμακευτικό σχήμα που συνιστάται είναι 8 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η docetaxel χορηγείται ως έγχυση 1 ώρα κάθε 3 εβδομάδες.

Καρκίνος του μαστού

Στη συμπληρωματική θεραπεία εγχειρίσιμου και θετικών ή αρνητικών λεμφαδένων καρκίνου του μαστού η συνιστώμενη δοσολογία docetaxel είναι 75 mg/m² χορηγούμενη 1 ώρα μετά από τη χορήγηση 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους (δοσολογικό σχήμα TAC) (βλ. επίσης «Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής»). Για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού η συνιστώμενη δόση docetaxel χορηγούμενη ως μονοθεραπεία είναι 100 mg/m². Ως θεραπεία πρώτης γραμμής η docetaxel χορηγείται σε δόση 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin (50 mg/m²).

Σε συνδυασμό με trastuzumab η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 100 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες, με την trastuzumab χορηγούμενη εβδομαδιαίως. Στην πιλοτική μελέτη, η αρχική έγχυση docetaxel άρχισε την επόμενη ημέρα από την πρώτη δόση trastuzumab. Οι επόμενες δόσεις docetaxel

χορηγήθηκαν αμέσως μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης trastuzumab, εφόσον η προηγούμενη δόση trastuzumab είχε γίνει καλά ανεκτή. Για τη δόση και τη χορήγηση της trastuzumab, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Σε συνδυασμό με capecitabine, η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 75mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες, συνδυαζόμενη με 1250 mg/m² capecitabine δύο φορές ημερησίως (μέσα σε 30 λεπτά μετά από ένα γεύμα) για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από μία εβδομάδα διακοπής. Για τον υπολογισμό της δόσης capecitabine σύμφωνα με την επιφάνεια σώματος βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία προκειμένου να αντιμετωπιστούν για μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 75 mg/m² docetaxel ακολουθούμενο από 75 mg/m² cisplatin για 30-60 λεπτά. Για τη θεραπεία μετά από αποτυχία προηγούμενης χημειοθεραπείας που βασίζεται σε πλατίνα, η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m² ως μονοθεραπεία.

Καρκίνος του προστάτη

Η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m² docetaxel. 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης χορηγούνται από του στόματος, 2 φορές ημερησίως, συνεχώς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 75 mg/m² ως έγχυση 1 ώρας, που ακολουθείται από cisplatin 75 mg/m² ως έγχυση 1 έως 3 ωρών (και τα δύο την πρώτη ημέρα), που ακολουθούνται από 5-fluorouracil 750 mg/m² ημερησίως που χορηγούνται ως 24ωρη συνεχής έγχυση για 5 ημέρες, ξεκινώντας από την αρχή της έγχυσης cisplatin. Η αγωγή επαναλαμβάνεται κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική αγωγή με αντιεμετικά και κατάλληλη ενυδάτωση για τη χορήγηση cisplatin. Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας (βλ. επίσης Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής).

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική αγωγή με αντιεμετικά και κατάλληλη ενυδάτωση (πριν από τη χορήγηση cisplatin και μετά από αυτή). Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας. Όλοι οι ασθενείς που είναι στο σκέλος της docetaxel και στις δύο μελέτες, TAX 323 και TAX 324, έλαβαν προληπτικά αντιβιοτικά.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)

Για τη θεραπεία εισαγωγής του ανεγχείρητου τοπικά προχωρημένου πλακώδους καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου (SCCHN), η συνιστώμενη δόση της docetaxel είναι 75 mg/m² ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας ακολουθούμενη από cisplatin 75 mg/m² εντός 1 ώρας, κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από 5-fluorouracil ως μία συνεχής έγχυση 750 mg/m² την ημέρα για πέντε ημέρες. Αυτό το σχήμα χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας. Έπειτα από τη χημειοθεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ακτινοθεραπεία.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)

Για τη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με τοπικά προχωρημένο (πρακτικά ανεγχείρητο, χαμηλής πιθανότητας ίαση μέσω εγχείρησης και στόχευση διατήρησης του οργάνου) πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN), η συνιστώμενη δόση της docetaxel είναι 75 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από cisplatin 100 mg/m² χορηγούμενη με έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες, ακολουθούμενη από 5-fluorouracil ως συνεχής έγχυση 1000 mg/m² ημερησίως από την 1η έως την 4η ημέρα. Αυτό το σχήμα χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Μετά από τη χημειοθεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν χημειοακτινοθεραπεία.

Σχετικά με τις ρυθμίσεις της δόσης της cisplatin και της 5-fluorouracil, βλέπε την αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής

Γενικά

Η docetaxel πρέπει να χορηγείται όταν ο αρχικός αριθμός των ουδετεροφίλων είναι $\geq$ των $1500/\text{mm}^3$. Σε ασθενείς οι οποίες κατά τη θεραπεία με docetaxel παρουσίασαν είτε εμπύρετη ουδετεροπενία, αριθμό ουδετεροφίλων < 500 κύτταρα/ mm^3 για περισσότερο από μία εβδομάδα, είτε βαριές ή αθροιστικές δερματικές αντιδράσεις ή βαριά περιφερική νευροπάθεια η δόση της docetaxel θα πρέπει να μειώνεται από 100 mg/m^2 σε 75 mg/m^2 ή/και από 75 σε 60 mg/m^2 . Εάν ένας ασθενής συνεχίζει να παρουσιάζει τις αντιδράσεις αυτές κατά τη χορήγηση 60 mg/m^2 η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Συμπληρωματική θεραπεία καρκίνου του μαστού

Το ενδεχόμενο χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF θα πρέπει να εξετάζεται στις ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία με docetaxel, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (TAC) για καρκίνο του μαστού. Στις ασθενείς οι οποίες παρουσιάζουν εμπύρετη ουδετεροπενία ή/και ουδετεροπενική λοίμωξη θα πρέπει να μειωθεί η δόση docetaxel που λαμβάνουν στα 60 mg/m^2 σε όλους τους επόμενους κύκλους (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Στις ασθενείς που παρουσιάζεται στοματίτιδα 3ου ή 4ου βαθμού πρέπει να μειώνεται η δόση στα 60 mg/m^2 .

Σε συνδυασμό με cisplatin

Σε ασθενείς στους οποίους αρχικά η δόση ήταν 75 mg/m^2 docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και των οποίων οι κατώτερες τιμές των αιμοπεταλίων κατά τον προηγούμενο κύκλο της θεραπείας είναι < 25.000 κύτταρα/ mm^3 ή σε ασθενείς που παρουσιάζουν εμπύρετη ουδετεροπενία ή σε ασθενείς με βαριά, μη αιματολογική τοξικότητα, η δόση της docetaxel στους επόμενους κύκλους πρέπει να μειωθεί σε 65 mg/m^2 . Σχετικά με την τροποποίηση της δόσης της cisplatin, ανατρέξτε στην αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Σε συνδυασμό με capecitabine

- Για τις τροποποιήσεις της δόσης, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine.
- Για ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν την πρώτη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 2 η οποία επιμένει κατά την επόμενη αγωγή με docetaxel/capecitabine, η αγωγή πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η τοξικότητα να μειωθεί σε βαθμού 0-1 και να συνεχιστεί με χορήγηση του 100% της αρχικής δόσης.
- Για ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν τη δεύτερη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 2 ή την πρώτη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 3, οποιαδήποτε χρονική περίοδο κατά τη διάρκεια του θεραπευτικού κύκλου, η θεραπεία πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η τοξικότητα να υποχωρήσει σε βαθμού 0-1, οπότε και θα πρέπει να επαναληφθεί η θεραπεία με 55 mg/m^2 docetaxel.
- Για κάθε επακόλουθη εμφάνιση τοξικότητας ή για κάθε τοξικότητα βαθμού 4, η δόση της docetaxel θα πρέπει να διακοπεί.

Για τις τροποποιήσεις της δόσης της trastuzumab, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

Εάν παρουσιαστεί επεισόδιο εμπύρετης ουδετεροπενίας, παρατεταμένης ουδετεροπενίας ή ουδετεροπενικής λοίμωξης ανεξάρτητα από τη χρήση G-CSF, η δόση της docetaxel θα πρέπει να ελαττωθεί από 75 mg/m^2 σε 60 mg/m^2 . Εάν παρουσιαστούν επακόλουθα επεισόδια επιπλεγμένης ουδετεροπενίας η δόση της docetaxel θα πρέπει να μειωθεί από 60 mg/m^2 σε 45 mg/m^2 . Σε περίπτωση θρομβοπενίας σταδίου 4 η δόση docetaxel θα πρέπει να ελαττωθεί από 75 σε 60 mg/m^2 . Δεν θα πρέπει να επαναχορηγούνται σε ασθενείς επακόλουθοι κύκλοι docetaxel μέχρις ότου τα ουδετερόφιλα

επανέλθουν σε επίπεδο > 1500 κύτταρα/ mm^3 και τα αιμοπετάλια επανέλθουν στο επίπεδο των $> 100,000$ κύτταρα/ mm^3 . Διακόψτε τη θεραπεία εάν αυτές οι τοξικότητες εμμένουν (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστώμενες δοσολογικές τροποποιήσεις για τοξικότητες σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (5-FU):

Τοξικότητα	Τροποποίηση δόσης
Διάρροια βαθμού 3	Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: στη συνέχεια μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%.
Διάρροια βαθμού 4	Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης docetaxel και 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: διακοπή αγωγής.
Στοματίτιδα/βλενογονίτιδα βαθμού 3	Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: διακοπή μόνο της 5-FU, σε όλους τους επακόλουθους κύκλους. Τρίτο επεισόδιο: μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%.
Στοματίτιδα/βλενογονίτιδα βαθμού 4	Πρώτο επεισόδιο: διακοπή μόνο της 5-FU, σε όλους τους επακόλουθους κύκλους. Δεύτερο επεισόδιο: μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%.

Για τις προσαρμογές της δόσης στη cisplatin και στην 5-fluorouracil, βλ. την αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Στις πιλοτικές μελέτες SCCHN σε ασθενείς, οι οποίοι εμφάνιζαν επιπλεγμένη ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένων παρατεταμένης ουδετεροπενίας, εμπύρετης ουδετεροπενίας ή λοίμωξης), υπήρχε σύσταση για τη χρήση G-CSF για την παροχή προφυλακτικής κάλυψης (π.χ. ημέρα 6-15) σε όλους τους επακόλουθους κύκλους.

Ειδικές κατηγορίες πληθυσμών:

Ασθενείς με ηπατική βλάβη

Με βάση φαρμακοκινητικά δεδομένα για τη docetaxel ως μονοθεραπεία 100 mg/m^2 , σε ασθενείς με αύξηση τόσο στις τιμές των τρανσαμινασών (ALT και/ή AST) 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα (ULN) όσο και στις τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, η προτεινόμενη δοσολογία της docetaxel είναι 75 mg/m^2 (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης στο πλάσμα $> \text{ULN}$ και/ή τιμές ALT και AST 3,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης 6 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για μείωση της δόσεως και η docetaxel δεν πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι απολύτως ενδεικνυόμενο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική βλάβη που έλαβαν θεραπεία docetaxel σε συνδυασμό.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil για τη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου, η πιλοτική κλινική μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ALT και/ή AST $> 1,5 \times \text{ULN}$ σε συνδυασμό με αλκαλική φωσφατάση $> 2,5 \times \text{ULN}$, και χολερυθρίνη $> 1 \times \text{ULN}$. Για αυτούς τους ασθενείς, δεν μπορεί να συστηθεί μείωση της δόσης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η docetaxel εκτός εάν ενδείκνυται αυστηρώς. Δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό στις άλλες ενδείξεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του docetaxel στο ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα σε παιδιά ηλικίας από 1 μηνός έως κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμη εδραιωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του docetaxel στον παιδιατρικό πληθυσμό στις ενδείξεις του καρκίνου του μαστού, του μη

μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, του καρκίνου του προστάτη, του γαστρικού καρκινώματος και του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, εξαιρουμένου του λιγότερο διαφοροποιημένου ρινοφαρυγγικού καρκινώματος τύπου II και III.

Ηλικιωμένοι

Με βάση μία φαρμακοκινητική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, δεν προκύπτει η ανάγκη ειδικών οδηγιών για τη χρήση της docetaxel σε υπερηλίκους.

Κατά τον συνδυασμό με capecitabine, σε ασθενείς 60 ετών και άνω, συνιστάται μείωση της αρχικής δόσης της capecitabine στο 75% (βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Η docetaxel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με αρχικό αριθμό ουδετεροφίλων < 1500/mm³.

Η docetaxel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Επίσης ισχύουν οι αντενδείξεις των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, όταν αυτά συνδυάζονται με docetaxel.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε καρκίνο του μαστού και σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή η οποία συνίσταται στην από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως 16 mg dexamethasone ημερησίως (δηλ. 8 mg BID), για 3 ημέρες αρχίζοντας 1 ημέρα πριν από τη χορήγηση της docetaxel, εκτός αν αυτό αντενδείκνυται, δύναται να περιορίσει την κατακράτηση υγρών και τη σοβαρότητα αυτής, καθώς επίσης και τη σοβαρότητα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Σε καρκίνο του προστάτη η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή είναι 8 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.2).

Αιματολογία

Η ουδετεροπενία είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της docetaxel. Ο αριθμός των ουδετεροφίλων πέφτει στις κατώτερες τιμές (ναδίρ) κατά μέσον όρο την έβδομη ημέρα μετά τη χορήγηση της docetaxel, όμως αυτό το διάστημα μπορεί να είναι μικρότερο σε ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί εντατική θεραπευτική αγωγή. Κατά τη διάρκεια της αγωγής με docetaxel πρέπει να διεξάγεται συχνά πλήρης αιματολογικός έλεγχος. Η docetaxel θα πρέπει να επαναχορηγείται στους ασθενείς όταν ο αριθμός των ουδετεροφίλων επανέλθει σε ένα επίπεδο $\geq 1500/\text{mm}^3$ (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε περίπτωση σοβαρής ουδετεροπενίας (< 500 ουδετερόφιλα/mm³ για επτά ή περισσότερες ημέρες) κατά την πορεία μίας συνεδρίας με docetaxel, συνιστάται μείωση της δοσολογίας για τους επόμενους κύκλους θεραπείας ή η χρήση κατάλληλης συμπτωματικής αγωγής για την αντιμετώπισή της (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (TCF), εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε χαμηλότερα ποσοστά όταν οι ασθενείς λάμβαναν προληπτικά G-CSF. Ασθενείς υπό αγωγή με TCF θα πρέπει να λαμβάνουν προληπτικά G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος επιπλεγμένης ουδετεροπενίας (εμπύρετη ουδετεροπενία,

παρατεταμένη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη). Ασθενείς που λαμβάνουν TCF θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (TAC), εμπύρετη ουδετεροπενία ή/και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκαν σε χαμηλότερα ποσοστά όταν οι ασθενείς λάμβαναν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF. Το ενδεχόμενο χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία με TAC για τον καρκίνο του μαστού προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος επιπλεγμένης ουδετεροπενίας (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη). Ασθενείς που λαμβάνουν TAC θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την πιθανότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας ιδιαιτέρως κατά τη διάρκεια της πρώτης και της δεύτερης έγχυσης. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να παρατηρηθούν μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της χορήγησης της docetaxel, συνεπώς θα πρέπει να είναι διαθέσιμα τα απαραίτητα μέσα για την αντιμετώπιση υπότασης και βρογχόσπασμου. Στην περίπτωση εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας, τα ήπια συμπτώματα, όπως εξάνθημα ή εντοπισμένες δερματικές αντιδράσεις, δεν απαιτούν διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, σοβαρές αντιδράσεις όπως σοβαρή υπόταση, βρογχόσπασμος ή γενικευμένο εξάνθημα/ερύθημα, απαιτούν άμεση διακοπή της χορήγησης της docetaxel και κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Ασθενείς που έχουν παρουσιάσει σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας δεν θα πρέπει να υποβληθούν ξανά σε αγωγή με docetaxel.

Δερματικές αντιδράσεις

Παρατηρήθηκε εντοπισμένο δερματικό ερύθημα των άκρων (παλάμες των χεριών και πέλματα των ποδιών) με οίδημα ακολουθούμενο από απολέπιση. Αναφέρθηκαν σοβαρά συμπτώματα, όπως εξανθήματα ακολουθούμενα από απολέπιση, τα οποία οδήγησαν σε προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της αγωγής με docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κατακράτηση υγρών

Ασθενείς με σοβαρή κατακράτηση υγρών όπως υπεζωκοτική συλλογή (πλευριτικό εξίδρωμα ή διίδρωμα), περικαρδιακή συλλογή (εξίδρωμα ή διίδρωμα) και ασκίτη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς που τους έχουν χορηγηθεί 100 mg/m² docetaxel ως μονοθεραπεία και έχουν τιμές τρανσαμινασών (ALT και/ή AST) 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και ταυτοχρόνως εμφανίζουν τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα (ULN), υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως θάνατοι λόγω τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας και γαστρεντερικής αιμορραγίας που μπορεί να είναι θανατηφόρα, εμπύρετης ουδετεροπενίας, λοιμώξεων, θρομβοπενίας, στοματίτιδας και εξασθένησης. Συνεπώς, η προτεινόμενη δοσολογία της docetaxel σε ασθενείς με υψηλές τιμές στις εξετάσεις που διεξάγονται για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας (LFTs) είναι 75 mg/m² και αυτές οι εξετάσεις (LFTs) πρέπει να διεξάγονται στην αρχή της θεραπείας και πριν την έναρξη κάθε κύκλου (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με υψηλές τιμές χολερυθρίνης στο πλάσμα και/ή τιμές ALT και AST 3,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και οι οποίοι ταυτοχρόνως εμφανίζουν τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 6 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για μείωση της δόσεως και η docetaxel δεν θα πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι απολύτως ενδεικνύόμενο.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-Fluorouracil για τη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου, η πιλοτική κλινική μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ALT και/ή AST > 1,5 x ULN σε συνδυασμό με αλκαλική φωσφατάση > 2,5 x ULN, και χολερυθρίνη > 1 x ULN. Για αυτούς τους ασθενείς, δεν

μπορεί να συστηθεί μείωση της δόσης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το docetaxel εκτός εάν ενδείκνυται αυστηρώς.
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική βλάβη που έλαβαν θεραπεία docetaxel σε συνδυασμό στις άλλες ενδείξεις.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας που έλαβαν θεραπεία docetaxel.

Νευρικό σύστημα

Η ανάπτυξη σοβαρής περιφερικής νευροτοξικότητας απαιτεί μείωση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Καρδιακή ανεπάρκεια έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν docetaxel σε συνδυασμό με trastuzumab, ιδιαίτερα μετά από χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη (doxorubicin ή epirubicin). Αυτή μπορεί να είναι μέτρια έως σοβαρή και έχει σχετιστεί με θάνατο (βλ. παράγραφο 4.8).

Όταν οι ασθενείς είναι υποψήφιοι για θεραπεία με docetaxel σε συνδυασμό με trastuzumab θα πρέπει να υποβάλλονται σε αρχική αξιολόγηση της καρδιάς. Η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται περαιτέρω κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. κάθε τρεις μήνες), προκειμένου να βοηθήσει στην αναγνώριση των ασθενών που αναπτύσσουν καρδιακή δυσλειτουργία. Για περισσότερες λεπτομέρειες, ανατρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Άλλες προειδοποιήσεις

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μέτρα αντισύλληψης θα πρέπει να λαμβάνονται από άνδρες και γυναίκες, ενώ κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας μέτρα αντισύλληψης θα πρέπει να λαμβάνονται από τους άνδρες (βλ. παράγραφο 4.6).

Επιπρόσθετες προφυλάξεις ως προς τη χρήση σε συμπληρωματική θεραπεία καρκίνου του μαστού

Επιπεπλεγμένη ουδετεροπενία

Σε ασθενείς οι οποίες παρουσιάζουν επιπεπλεγμένη ουδετεροπενία (παρατεταμένη ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία ή λοίμωξη) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η χρήση G-CSF και η μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Γαστρεντερικές αντιδράσεις

Συμπτώματα όπως πρώιμο κοιλιακό άλγος και ευαισθησία, πυρετός, διάρροια με ή χωρίς ουδετεροπενία μπορεί να είναι πρώιμες εκδηλώσεις σοβαρής τοξικότητας από το γαστρεντερικό και πρέπει να εκτιμώνται και να αντιμετωπίζονται άμεσα.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και κατά την περίοδο παρακολούθησης.

Λευχαιμία

Σε ασθενείς που λαμβάνουν docetaxel, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (TAC), ο κίνδυνος εμφάνισης όψιμης μυελοδυσπλασίας ή μυελογενούς λευχαιμίας απαιτεί αιματολογική παρακολούθηση.

Ασθενείς με λεμφαδένες 4+

Κατά την πρώτη ανάλυση η σχέση όφελους/κινδύνου για το TAC σε ασθενείς με λεμφαδένες 4+ δεν έχει καθοριστεί τελείως (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με τη χρήση της docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών.

Σε μια μελέτη για καρκίνο του προστάτη, από τους 333 ασθενείς στους οποίους χορηγήτο docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, οι 209 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι και οι 68 ασθενείς ήταν

ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών. Στους ασθενείς στους οποίους χορηγείτο η docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, η επίπτωση αλλοίωσης των νυχιών που σχετίζεται με τη θεραπεία εμφανίστηκε σε ποσοστό $\geq 10\%$ των ασθενών που ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι έναντι των νεότερων ασθενών. Η επίπτωση πυρετού, διάρροιας, ανορεξίας και περιφερικού οιδήματος που σχετίζεται με τη θεραπεία εμφανίστηκε σε ποσοστό $\geq 10\%$ των ασθενών που ήταν ηλικίας 75 ετών ή και μεγαλύτεροι έναντι εκείνων που ήταν ηλικίας μικρότερης των 65 ετών.

Μεταξύ των 300 (221 ασθενείς από τη μελέτη φάσης III και 79 ασθενείς από τη μελέτη φάσης II) ασθενών υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil στη μελέτη για τον καρκίνο του στομάχου, 74 ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι και 4 ασθενείς ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Η επίπτωση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μεγαλύτερη στους ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους νεότερους. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών (όλοι οι βαθμοί): λήθαργος, στοματίτιδα, ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε ποσοστά $\geq 10\%$, υψηλότερα σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερους σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς υπό αγωγή με TCF θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Αιθανόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μικρές ποσότητες αιθανόλης (αλκοόλ), μικρότερες από 100 mg ανά δόση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι ο μεταβολισμός της docetaxel μπορεί να τροποποιηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών οι οποίες επάγουν, αναστέλλουν ή μεταβολίζονται (και επομένως μπορεί να προκαλέσουν ανταγωνιστική αναστολή του ενζύμου) από το κυτόχρωμα P450-3A όπως ciclosporine, terfenadine, ketoconazole, erythromycin και troleandomycin. Κατά συνέπεια, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συγχορήγηση της docetaxel με τα προαναφερθέντα φαρμακευτικά προϊόντα, διότι υπάρχει πιθανότητα σημαντικής αλληλεπίδρασης.

Η docetaxel συνδέεται ισχυρώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ($> 95\%$). Αν και η πιθανότητα *in vivo* αλληλεπίδρασης της docetaxel με ταυτόχρονα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς, *in vitro* μελέτες αλληλεπίδρασης της docetaxel με παράγοντες που συνδέονται ισχυρά με τις πρωτεΐνες, όπως erythromycine, diphenhydramine, propranolol, propafenone, phenytoin, salicylate, sulfamethoxazole και sodium valproate, έδειξαν ότι δεν επηρεάζουν την πρωτεϊνική σύνδεση της docetaxel. Επιπρόσθετως, η dexamethasone δεν επηρεάζει την πρωτεϊνική σύνδεση της docetaxel. Η docetaxel δεν επηρεάζει την πρωτεϊνική σύνδεση της διγλιτοξίνης.

Οι φαρμακοκινητικές της docetaxel, της doxorubicin και της κυκλοφωσφαμίδης δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση τους. Περιορισμένα δεδομένα από μια μη ελεγχόμενη μελέτη ήταν ενδεικτικά μιας αλληλεπίδρασης μεταξύ της docetaxel και της carboplatin. Κατά τον συνδυασμό με docetaxel, η κάθαρση της carboplatin ήταν κατά 50% περίπου υψηλότερη συγκρινόμενη με τις τιμές που είχαν αναφερθεί κατά τη μονοθεραπεία με carboplatin.

Η φαρμακοκινητική της docetaxel σε παρουσία πρεδνιζόνης μελετήθηκε σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Η docetaxel μεταβολίζεται από το CYP3A4 ενώ η πρεδνιζόνη είναι γνωστό ότι επάγει το CYP3A4. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel.

Η docetaxel πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. αναστολείς της πρωτεάσης, όπως ριτοναβίρη, αντιμυκητιασικά των αζολών, όπως κετοконаζόλη ή ιτρακοναζόλη). Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων που διεξήχθη σε ασθενείς, οι οποίοι ελάμβαναν κετοконаζόλη και docetaxel φάνηκε ότι η κάθαρση της docetaxel μειώθηκε στο μισό από την κετοконаζόλη, ενδεχομένως λόγω του ότι το CYP3A4

συμμετέχει στην κύρια (μόνη) μεταβολική οδό της docetaxel. Μπορεί να παρουσιαστεί μειωμένη ανοχή της docetaxel, ακόμη και σε μικρότερες δόσεις.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με την docetaxel σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια έδειξαν ότι η docetaxel είναι εμβρυοτοξική, καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης, και μειώνει τη γονιμότητα στους αρουραίους. Όπως και άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα έτσι και η docetaxel μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο έμβryo όταν χορηγηθεί σε εγκύους. Κατά συνέπεια, η docetaxel δεν πρέπει να χορηγείται στην περίοδο της εγκυμοσύνης, εκτός εάν επιβάλλεται.

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης/γυναίκες σε αντισύλληψη:

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε ηλικία τεκνοποίησης και λαμβάνουν docetaxel πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες και να ειδοποιούν εγκαίρως τον ιατρό τους σε περίπτωση που αυτό συμβεί.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης.

Σύμφωνα με μη κλινικές μελέτες, το docetaxel έχει γονιδοτοξικές παρενέργειες και ενδέχεται να επηρεάσει αρνητικά την ανδρική γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Κατά συνέπεια, συνιστάται οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με docetaxel να μην τεκνοποιήσουν για διάστημα μέχρι και 6 μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, και να συμβουλευτούν κάποιον ειδικό για τη διατήρηση του σπέρματός τους πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Γαλουχία:

Η docetaxel είναι μία λιπόφιλη ουσία αλλά δεν είναι γνωστό κατά πόσο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο νεογνό, ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με docetaxel.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που θεωρήθηκαν ότι είναι πιθανό ή δυνατό να συνδέονται με τη χορήγηση της docetaxel συλλέχθηκαν από:

- 1312 και 121 ασθενείς που έλαβαν 100 mg/m² και 75 mg/m² docetaxel ως μονοθεραπεία, αντίστοιχα.
- 258 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin.
- 406 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin.
- 92 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με την docetaxel σε συνδυασμό με την trastuzumab.
- 255 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με capecitabine.
- 332 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη (παρουσιάζονται οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).
- 1276 ασθενείς (744 και 532 από την TAX 316 και την GEICAM 9805 αντίστοιχα) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (παρουσιάζονται οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).
- 300 ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα στομάχου (221 ασθενείς από τη μελέτη φάσης III και 79 ασθενείς από τη μελέτη φάσης II) που λάμβαναν docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-

fluorouracil (εμφανίστηκαν κλινικά σημαντικές σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες).

- 174 και 251 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (παρουσιάζονται οι κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).

Αυτές οι αντιδράσεις περιγράφονται εφαρμόζοντας τα Κριτήρια Συνήθους Τοξικότητας του National Institute of Canada (NCI) (βαθμός 3 = G3, βαθμός 3-4 = G3/4, βαθμός 4 = G4), την ορολογία COSTART και MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν βάσει των διαθέσιμων δεδομένων). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις της docetaxel μόνο είναι: ουδετεροπενία [η οποία ήταν αντιστρεπτή και μη αθροιστική: Ο μέσος χρόνος για την πτώση στην ελάχιστη τιμή ήταν 7 ημέρες και η μέση διάρκεια της σοβαρής ουδετεροπενίας (< 500 ουδετερόφιλα/ mm^3) ήταν 7 ημέρες.], αναιμία, αλωπεκία, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, διάρροια και εξασθένηση. Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της docetaxel μπορεί να αυξηθεί όταν η docetaxel χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Για το συνδυασμό με την trastuzumab παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες (όλοι οι βαθμοί) που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 10\%$. Παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (40% έναντι 31%) και ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 4 (34% έναντι 23%) στο σκέλος του συνδυασμού με την trastuzumab συγκρινόμενο με την docetaxel ως μονοθεραπεία.

Για το συνδυασμό με capecitabine, παρουσιάζονται οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή ($\geq 5\%$) και αναφέρθηκαν σε μία μελέτη φάσης III σε ασθενείς με καρκίνο μαστού στις οποίες είχε αποτύχει η θεραπεία με ανθρακυκλίνη (βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine).

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται συχνά με docetaxel:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν γενικά εμφανιστεί λίγα λεπτά μετά την έναρξη της έγχυσης της docetaxel ενώ συνήθως ήταν ήπιες έως μέτριες. Τα συχνότερα αναφερθέντα συμπτώματα είναι εξάνθημα, εξάνθημα με ή χωρίς κνησμό, σφίξιμο στο στήθος, οσφυαλγία, δύσπνοια και φαρμακευτικός πυρετός ή ρίγη. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις χαρακτηρίστηκαν από υπόταση και/ή βρογχόσπασμο ή γενικευμένο εξάνθημα/ερύθημα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η εμφάνιση σοβαρής περιφερικής νευροτοξικότητας απαιτεί ελάττωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Ήπια έως μέτρια νευροαισθητικά σημεία που χαρακτηρίζονται από παραισθησία, δυσαισθησία ή άλγος συμπεριλαμβανομένου αισθήματος καύσου. Νευροκινητικά φαινόμενα που χαρακτηρίζονται κυρίως από αδυναμία.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Αναστρέψιμες δερματικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν και χαρακτηρίστηκαν γενικά ως ήπιες ή μέτριες. Αντιδράσεις χαρακτηριζόμενες από εξάνθημα στο οποίο συμπεριλαμβάνονται εντοπισμένα εξανθήματα κυρίως στα πόδια και στα χέρια (συμπεριλαμβανομένου σοβαρού συνδρόμου στα χέρια και στα πόδια), όπως επίσης και στους βραχίονες, το πρόσωπο ή το θώρακα και συχνά συνοδεύονται από κνησμό. Γενικά τα εξανθήματα εμφανίζονται εντός μιας εβδομάδας από την έγχυση docetaxel. Λιγότερο συχνά αναφέρθηκαν σοβαρά συμπτώματα, όπως εξανθήματα ακολουθούμενα από

απολέπιση, τα οποία σπανίως οδήγησαν σε προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της αγωγής με docetaxel (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Σοβαρές διαταραχές στα νύχια που χαρακτηρίζονται από υπόχρωση ή υπέρχρωση και ορισμένες φορές από άλγος και ονυχόλυση.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Οι τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης ήταν γενικά ήπιες και συμπεριέλαβαν υπέρχρωση, φλεγμονή, ερυθρότητα ή ξηρότητα του δέρματος, φλεβίτιδα ή εξαγγείωση και φλεβική εξοίδηση. Έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών συμπεριλαμβανομένων συμβαμάτων όπως περιφερικό οίδημα και λιγότερο συχνά υπεζωκοτική συλλογή, περικαρδιακή συλλογή, ασκίτης και αύξηση βάρους. Το περιφερικό οίδημα συνήθως αρχίζει από τα κάτω άκρα και μπορεί να γενικευθεί μαζί με αύξηση βάρους 3 κιλών ή παραπάνω. Η κατακράτηση υγρών είναι αθροιστική όσον αφορά τη συχνότητα και τη σοβαρότητα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Docetaxel 100 mg/m² ως μονοθεραπεία

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις (G3/4: 5,7%, συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας και της πνευμονίας, θανατηφόρες στο 1,7% των περιπτώσεων)	Λοίμωξη σχετιζόμενη με G4 ουδετεροπενία (G3/4: 4,6%)	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G4: 76,4%), Αναιμία (G3/4: 8,9%), Εμπύρετη ουδετεροπενία	Θρομβοπενία (G4: 0,2%)	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία (G3/4: 5,3%)		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3: 4,1%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 4%), Δυσγευσία (σοβαρή: 0,07%)		
Καρδιακές διαταραχές		Αρρυθμία (G3/4: 0,7%)	Καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση, Υπέρταση, Αιμορραγία	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια (σοβαρή: 2,7%)		

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Στοματίτιδα (G3/4: 5,3%), Διάρροια (G3/4: 4%), Ναυτία (G3/4: 4%), Έμετος (G3/4: 3%)	Δυσκοιλιότητα (σοβαρή: 0,2%), Κοιλιακό άλγος (σοβαρό: 1%), Αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα (σοβαρή: 0,3%)	Οισοφαγίτιδα (σοβαρή: 0,4%)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, Δερματικές αντιδράσεις (G3/4: 5,9%), Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 2,6%)		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία (σοβαρή: 1,4%)	Αρθραλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 6,5%), Εξασθένιση (σοβαρή: 11,2%), Άλγος	Αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης, Θωρακικό άλγος που δεν σχετίζεται με την καρδιά (σοβαρό: 0,4%)	
Έρευνες		G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος ($< 5\%$), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος ($< 4\%$), G3/4 Αύξηση της AST ($< 3\%$), G3/4 Αύξηση της ALT ($< 2\%$)	

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: Αιμορραγικά επεισόδια συνδεόμενα με βαθμού 3/4 θρομβοπενία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Δεδομένα αναστρέψιμότητας είναι διαθέσιμα για το 35,3% των ασθενών που ανέπτυξαν νευροτοξικότητα μετά τη χορήγηση μονοθεραπείας docetaxel 100 mg/m². Αυτά τα περιστατικά αναστράφηκαν αυτομάτως εντός 3 μηνών.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ σπάνιες: μία περίπτωση αλωπεκίας η οποία δεν ήταν αναστρέψιμη στο τέλος της μελέτης. Το 73% των δερματικών αντιδράσεων ήταν αναστρέψιμες μέσα σε 21 ημέρες.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Η μέση αθροιστική δόση έως τη διακοπή της θεραπείας ήταν πάνω από 1000 mg/m² και ο μέσος χρόνος έως την αναστροφή της κατακράτησης υγρών ήταν 16,4 εβδομάδες (εύρος 0 έως 42 εβδομάδες). Η έναρξη μέτριας και σοβαρής κατακράτησης υγρών καθυστερεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προκαταρκτική αγωγή (μέση αθροιστική δόση: 818,9 mg/m²) σε σύγκριση με

ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε προκαταρκτική αγωγή (μέση αθροιστική δόση: 489,7 mg/m²). Εντούτοις, έχει αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια των πρώτων κύκλων της θεραπείας.

Docetaxel 75 mg/m² ως μονοθεραπεία

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις (G3/4: 5%)	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G4: 54,2%), Αναιμία (G3/4: 10,8%), Θρομβοπενία (G4: 1,7%)	Εμπύρετη ουδετεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (όχι σοβαρή)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 0,8%)	Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 2,5%)
Καρδιακές διαταραχές		Αρρυθμία (όχι σοβαρή)
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία (G3/4: 3,3%), Στοματίτιδα (G3/4: 1,7%), Έμετος (G3/4: 0,8%), Διάρροια (G3/4: 1,7%)	Δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, Δερματικές αντιδράσεις (G3/4: 0,8%)	Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,8%)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση (σοβαρή: 12,4%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,8%), Άλγος	
Έρευνες		G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (< 2%)

Docetaxel 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (G3/4: 7,8%)		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G4: 91,7%), Αναιμία (G3/4: 9,4%), Εμπύρετη ουδετεροπενία, Θρομβοπενία (G4: 0,8%)		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (G3/4: 1,2%)	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3: 0,4%)	Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0,4%)	
Καρδιακές διαταραχές		Καρδιακή ανεπάρκεια, Αρρυθμία (όχι σοβαρή)	
Αγγειακές διαταραχές			Υπόταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία (G3/4: 5%), Στοματίτιδα (G3/4: 7,8%), Διάρροια (G3/4: 6,2%), Έμετος (G3/4: 5%), Δυσκοιλιότητα		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,4%), Δερματικές αντιδράσεις (όχι σοβαρές)		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση (σοβαρή: 8,1%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 1,2%), Άλγος	Αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης	
Έρευνες		G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (< 2,5%), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (< 2,5%)	G3/4 Αύξηση της AST (< 1%), G3/4 Αύξηση της ALT (< 1%)

Docetaxel 75 mg/m² σε συνδυασμό με cisplatin

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (G3/4: 5,7%)		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G4: 51,5%), Αναιμία (G3/4: 6,9%), Θρομβοπενία (G4: 0,5%)	Εμπύρετη ουδετεροπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία (G3/4: 2,5%)		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3: 3,7%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 2%)		
Καρδιακές διαταραχές		Αρρυθμία (G3/4: 0,7%)	Καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση (G3/4: 0,7%)	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία (G3/4: 9,6%), Έμετος (G3/4: 7,6%), Διάρροια (G3/4: 6,4%), Στοματίτιδα (G3/4: 2%)	Δυσκοιλιότητα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,7%), Δερματικές αντιδράσεις (G3/4: 0,2%)		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία (σοβαρή: 0,5%)		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση (σοβαρή: 9,9%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,7%), Πυρετός (G3/4: 1,2%)	Αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης, Άλγος	
Έρευνες		G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (2,1%), G3/4 Αύξηση της ALT (1,3%)	G3/4 Αύξηση της AST (0,5%), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (0,3%)

Docetaxel 100 mg/m² σε συνδυασμό με trastuzumab

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G3/4: 32%), Εμπύρετη ουδετεροπενία (συμπεριλαμβάνεται η ουδετεροπενία που σχετίζεται με τον πυρετό και τη χρήση αντιβιοτικών) ή ουδετεροπενική σηψαιμία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Παραίσθησία, κεφαλαλγία, δυσγευσία, υπαισθησία	
Οφθαλμικές διαταραχές	Δακρύρροια αυξημένη, επιπεφυκίτιδα	
Καρδιακές διαταραχές		Καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές	Λεμφοίδημα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Επίσταξη, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, ρινοφαρυγγίτιδα, δύσπνοια, βήχας, ρινόρροια	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, ερύθημα, εξάνθημα, διαταραχές των ονύχων	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία, αρθραλγία, άλγος στα άκρα, οστικός πόνος, οσφυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση, περιφερικό οίδημα, πυρετός, κόπωση, φλεγμονή βλεννογόνου, άλγος, νόσος ομοιάζουσα με γρίπη, θωρακικό άλγος, ρίγη	Λήθαργος
Έρευνες	Αύξηση σωματικού βάρους	

Διαταραχές

Συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε στο 2,2% των ασθενών που έλαβαν docetaxel μαζί με trastuzumab συγκρινόμενη με 0% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε docetaxel ως μονοθεραπεία. Στο σκέλος της docetaxel μαζί με trastuzumab ποσοστό 64% έλαβαν προηγουμένως ανθρακυκλίνη ως συμπληρωματική θεραπεία σε σύγκριση με ποσοστό 55% στο σκέλος της docetaxel, ως μονοθεραπεία.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές: Η τοξικότητα του αίματος ήταν αυξημένη στις ασθενείς που έλαβαν trastuzumab και docetaxel συγκρινόμενη με την docetaxel ως μονοθεραπεία (32% ουδετεροπενία βαθμού 3/4 έναντι 22%, εφαρμόζοντας τα κριτήρια NCI-CTC). Αυτό είναι πιθανό να αποτελεί υποτίμηση της κατάστασης εφόσον η docetaxel μόνη της σε δόση 100 mg/m² είναι γνωστό ότι οδηγεί σε ουδετεροπενία στο 97% των ασθενών, 76% βαθμού 4, με βάση τις χαμηλότερες αιματολογικές εξετάσεις. Η συχνότητα εμπύρετης ουδετεροπενίας/ουδετεροπενικής σηψαιμίας επίσης αυξήθηκε σε

ασθενείς που έλαβαν Herceptin μαζί με docetaxel (23% έναντι 17% των ασθενών που έλαβαν docetaxel ως μονοθεραπεία).

Docetaxel 75 mg/m² σε συνδυασμό με capecitabine

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Καντιντίαση του στόματος (G3/4: <1%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G3/4: 63%), Αναιμία (G3/4: 10%)	Θρομβοπενία (G3/4: 3%)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία (G3/4: 1%), Μειωμένη όρεξη	Αφυδάτωση (G3/4: 2%)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσγευσία (G3/4: < 1%), Παραίσθησία (G3/4: < 1%)	Ζάλη, Κεφαλαλγία (G3/4: < 1%), Περιφερική νευροπάθεια
Οφθαλμικές διαταραχές	Δακρύρροια αυξημένη	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Φαρυγγολαρυγγικό άλγος (G3/4: 2%)	Δύσπνοια (G3/4: 1%), Βήχας (G3/4: < 1%), Επίσταξη (G3/4: < 1%)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Στοματίτιδα (G3/4: 18%), Διάρροια (G3/4: 14%), Ναυτία (G3/4: 6%), Έμετος (G3/4: 4%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 1%), Κοιλιακό άλγος (G3/4: 2%), Δυσπενία	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Ξηροστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σύνδρομο χεριού-ποδιού (G3/4: 24%), Αλωπεκία (G3/4: 6%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 2%)	Δερματίτιδα, Ερυθηματώδεις εξάνθημα (G3/4: < 1%), Δυσχρωματισμός ονύχων, Ονυχόλυση (G3/4: 1%)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία (G3/4: 2%), Αρθραλγία (G3/4: 1%)	Άλγος στα άκρα (G3/4: < 1%), Οσφυαλγία (G3/4: 1%)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση (G3/4: 3%), Πυρετός (G3/4: 1%), Κόπωση/αδυναμία (G3/4: 5%), Περιφερικό οίδημα (G3/4: 1%)	Λήθαργος, Άλγος
Έρευνες		Μειωμένο σωματικό βάρος, G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (9%)

Docetaxel 75 mg/m² σε συνδυασμό με prednisone ή prednisolone

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις (G3/4: 3,3%)	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G3/4: 32%), Αναιμία (G3/4: 4,9%)	Θρομβοπενία (G3/4: 0,6%), Εμπύρετη ουδετεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (G3/4: 0,6%)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία (G3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 1,2%), Δυσγευσία (G3/4: 0%)	Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0%)
Οφθαλμικές διαταραχές		Δακρύρροια αυξημένη (G3/4: 0,6%)
Καρδιακές διαταραχές		Μείωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας της καρδιάς (G3/4: 0,3%)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Επίσταξη (G3/4: 0%), Δύσπνοια (G3/4: 0,6%), Βήχας (G3/4: 0%)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία (G3/4: 2,4%), Διάρροια (G3/4: 1,2%), Στοματίτιδα/Φαρυγγίτιδα (G3/4: 0,9%), Έμετος (G3/4: 1,2%)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (όχι σοβαρές)	Αποφολιδωτικό εξάνθημα (G3/4: 0,3%)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία (G3/4: 0,3%), Μυαλγία (G3/4: 0,3%)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση (G3/4: 3,9%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,6%)	

Συμπληρωματική θεραπεία με docetaxel 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin και cyclophosphamide σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικούς λεμφαδένες (TAX 316) ή αρνητικούς λεμφαδένες (GEICAM 9805) - συγκεντρωτικά δεδομένα

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (G3/4: 2,4%), Ουδετεροπενική λοίμωξη (G3/4: 2,7%)		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία (G3/4: 3%), Ουδετεροπενία (G3/4: 59,2%), Θρομβοπενία (G3/4: 1,6%), Εμπύρετη ουδετεροπενία (G3/4: NA)		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (G3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία (G3/4: 1,5%)		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσγευσία (G3/4: 1,5%), Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: <0,1%)	Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0%)	Συγκοπή (G3/4: 0%) Νευροτοξικότητα (G3/4: 0%) Υπνηλία (G3/4: 0%)
Οφθαλμικές διαταραχές	Επιπεφυκίτιδα (G3/4: <0,1%)	Αυξημένη δακρύρροια (G3/4: <0,1%),	
Καρδιακές διαταραχές		Αρρυθμία (G3/4: 0,2%),	
Αγγειακές διαταραχές	Εξάνθημα (G3/4: 0,5%)	Υπόταση (G3/4: 0%) Φλεβίτιδα (G3/4: 0%),	Λεμφοίδημα (G3/4: 0%)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βήχας (G3/4: 0%)	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία (G3/4: 5,0%), Στοματίτιδα (G3/4: 6,0%), Έμετος (G3/4: 4,2%), Διάρροια (G3/4: 3,4%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 0,5%)	Κοιλιακό άλγος (G3/4: 0,4%)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία (G3/4: <0,1%), Διαταραχή του δέρματος (G3/4: 0,6%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 0,4%)		

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία (G3/4: 0,7%), Αρθραλγία (G3/4: 0,2%)		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Αμηνόρροια (G3/4: NA)		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση (G3/4: 10,0%), Πυρετός (G3/4: NA), Περιφερικό οίδημα (G3/4: 0,2%)		
Έρευνες		Αύξηση σωματικού βάρους (G3/4: 0%) Μείωση σωματικού βάρους (G3/4: 0,2%)	

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι η περιφερική αισθητική νευροπάθεια συνεχιζόταν σε 12 ασθενείς από τις 83 που είχαν εμφανίσει περιφερική αισθητική νευροπάθεια στο τέλος της χημειοθεραπείας.

Καρδιακές διαταραχές

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια έχει αναφερθεί σε 18 από τους 1276 ασθενείς κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Στη μελέτη του καρκίνου του μαστού με θετικούς λεμφαδένες (TAX316), σε κάθε σκέλος της θεραπείας πέθανε μία ασθενής λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι η αλωπεκία συνεχιζόταν σε 25 ασθενείς από τις 736 που είχαν εμφανίσει αλωπεκία στο τέλος της χημειοθεραπείας.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι η αμηνόρροια συνεχιζόταν σε 140 ασθενείς από τις 251 που είχαν εμφανίσει αμηνόρροια στο τέλος της χημειοθεραπείας.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι το περιφερικό οίδημα συνεχιζόταν σε 18 ασθενείς από τις 112 που είχαν εμφανίσει περιφερικό οίδημα στο τέλος της χημειοθεραπείας στη μελέτη TAX 316, ενώ παρατηρήθηκε ότι το λεμφοίδημα συνεχιζόταν σε 4 από τις 5 ασθενείς με λεμφοίδημα στο τέλος της χημειοθεραπείας στη μελέτη GEICAM 9805.

Οξεία λευχαιμία/Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Κατά τη μέση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών, οξεία λευχαιμία παρουσιάστηκε σε 1 από τις 532 (0,2%) ασθενείς που έλαβαν docetaxel, doxorubicin, και cyclophosphamide στη μελέτη GEICAM 9805. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά σε ασθενείς που έλαβαν fluorouracil, doxorubicin και cyclophosphamide. Δεν διαγνώστηκε καμία ασθενής με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σε καμία από τις ομάδες θεραπείας.

Ο πίνακας που δίνεται πιο κάτω καταδεικνύει ότι η επίπτωση της ουδετεροπενίας 4ου Βαθμού, της

εμπύρετης ουδετεροπενίας και της ουδετεροπενικής λοίμωξης ήταν μειωμένη σε ασθενείς που λάμβαναν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF αφού κατέστη υποχρεωτική στο σκέλος TAC - μελέτη GEICAM.

Ουδετεροπενικές επιπλοκές σε ασθενείς που λάμβαναν TAC με ή χωρίς πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (GEICAM 9805)

	Χωρίς πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (n = 111) n (%)	Με πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (n = 421) n (%)
Ουδετεροπενία (Βαθμού 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
Εμπύρετη ουδετεροπενία	28 (25.2)	23 (5.5)
Ουδετεροπενική λοίμωξη	14 (12.6)	21 (5.0)
Ουδετεροπενική λοίμωξη (Βαθμού 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

Docetaxel 75 mg/m² σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil για το αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ουδετεροπενική λοίμωξη, Λοίμωξη (G3/4: 11,7%)	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία (G3/4: 20,9%), Ουδετεροπενία (G3/4: 83,2%), Θρομβοπενία (G3/4: 8,8%), Εμπύρετη ουδετεροπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία (G3/4: 1,7%)	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία (G3/4: 11,7%)	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 8,7%)	Ζάλη (G3/4: 2,3%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 1,3%)
Οφθαλμικές διαταραχές		Δακρύρροια αυξημένη (G3/4: 0%)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Εκπτώση της ακουστικής οξύτητας (G3/4: 0%)
Καρδιακές διαταραχές		Αρρυθμία (G3/4: 1,0%)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια (G3/4: 19,7%), Ναυτία (G3/4: 16%), Στοματίτιδα (G3/4: 23,7%), Έμετος (G3/4: 14,3%)	Δυσκοιλιότητα (G3/4: 1,0%), Γαστρεντερικό άλγος (G3/4: 1,0%), Οισοφαγίτιδα/δυσφαγία/οδυνο- φαγία (G3/4: 0,7%)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία (G3/4: 4,0%)	Εξάνθημα κνησμώδες (G3/4: 0,7%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 0,7%), Δερματική απολέπιση (G3/4: 0%)

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Λήθαργος (G3/4: 19,0%), Πυρετός (G3/4: 2,3%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή/απειλητική για τη ζωή: 1%)	

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε 17,2% και 13,5% των ασθενών αντίστοιχα, ανεξάρτητα από τη χρήση G-CSF. Το G-CSF χρησιμοποιήθηκε για δευτερογενή πρόληψη σε 19,3% των ασθενών (10,7% των κύκλων). Εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε 12,1% και 3,4% των ασθενών αντίστοιχα όταν οι ασθενείς έλαβαν προληπτικά G-CSF, σε 15,6% και 12,9% των ασθενών χωρίς προληπτική χρήση G-CSF (βλ. παράγραφο 4.2).

Docetaxel 75 mg/m² σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-φθοριοουρακίλη για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (G3/4: 6,3%), Ουδετεροπενική λοίμωξη		
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)		Καρκινικό άλγος (G3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G3/4: 76,3%), Αναιμία (G3/4: 9,2%), Θρομβοπενία (G3/4: 5,2%)	Εμπύρετος ουδετεροπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (όχι σοβαρή)	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία (G3/4: 0,6%)		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσγευσία/Παροσμία, Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 0,6%)	Ζάλη	
Οφθαλμικές διαταραχές		Αυξημένη δακρύρροια, Επιπεφυκίτιδα	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Εκπτώση της ακουστικής οξύτητας	

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Καρδιακές διαταραχές		Ισχαιμία του μυοκαρδίου (G3/4: 1,7%)	Αρρυθμία (G3/4: 0,6%)
Αγγειακές διαταραχές		Φλεβική διαταραχή (G3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία (G3/4: 0,6%), Στοματίτιδα (G3/4: 4,0%), Διάρροια (G3/4: 2,9%), Έμετος (G3/4: 0,6%)	Δυσκοιλιότητα, Οισοφαγίτιδα / δυσφαγία / οδυνοφαγία (G3/4: 0,6%), Κοιλιακό άλγος, Δυσπεψία, Αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα (G3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία (G3/4: 10,9%)	Κνησμώδες εξάνθημα, Ξηροδερμία, Απολέπιση (G3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία (G3/4: 0,6%)	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Λήθαργος, Πυρεξία (G3/4: 0,6%), Κατακράτηση υγρών, Οίδημα		
Έρευνες		Αύξηση σωματικού βάρους	

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (G3/4: 3,6%)	Ουδετεροπενική λοίμωξη	
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)		Καρκινικό άλγος (G3/4: 1,2%)	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G3/4: 83,5%), Αναιμία (G3/4: 12,4%), Θρομβοπενία (G3/4: 4,0%), Εμπύρετη ουδετεροπενία		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία (G3/4: 12,0%)		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσγευσία/Παροσμία (G3/4: 0,4%), Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 1,2%)	Ζάλη (G3/4: 2,0%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0,4%)	
Οφθαλμικές διαταραχές		Αυξημένη δακρύρροια	Επιπεφυκίτιδα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (G3/4: 1,2%)		
Καρδιακές διαταραχές		Αρρυθμία (G3/4: 2,0%)	Ισχαιμία του μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές			Φλεβική διαταραχή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία (G3/4: 13,9%), Στοματίτιδα (G3/4: 20,7%), Έμετος (G3/4: 8,4%), Διάρροια (G3/4: 6,8%), Οισοφαγίτιδα / δυσφαγία / οδυνοφαγία (G3/4: 12,0%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 0,4%)	Δυσπεψία (G3/4: 0,8%), Γαστρεντερικό άλγος (G3/4: 1,2%), Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (G3/4: 0,4%)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία (G3/4: 4,0%), Κνησμώδες εξάνθημα	Ξηροδερμία, Απολέπιση	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία (G3/4: 0,4%)	

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Λήθαργος (G3/4: 4,0%), Πυρεξία (G3/4: 3,6%), Κατακράτηση υγρών (G3/4: 1,2%), Οίδημα (G3/4: 1,2%)		
Έρευνες	Μείωση σωματικού βάρους		Αύξηση σωματικού βάρους

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου σχετιζόμενα με docetaxel όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και/ή ακτινοθεραπεία.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Αναφέρθηκαν καταστολή του μυελού των οστών καθώς και άλλες αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Έχει αναφερθεί διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC), συχνά σε συνδυασμό με σηψαιμία ή πολυοργανική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν αναφερθεί ορισμένα περιστατικά αναφυλακτικής καταπληξίας, μερικές φορές θανατηφόρα.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Κατά τη χορήγηση docetaxel σπάνια έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις σπασμών ή παροδικής απώλειας της συνείδησης. Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται μερικές φορές κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Οφθαλμικές διαταραχές

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παροδικών διαταραχών της όρασης (λάμψεις, σκότωμα) οι οποίες κατά κανόνα εμφανίστηκαν κατά την έγχυση του φαρμακευτικού προϊόντος και σε συνδυασμό με αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Αυτές ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της έγχυσης. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις δακρύρροιας με ή χωρίς επιπεφυκίτιδα καθώς και περιπτώσεις απόφραξης του δακρυϊκού πόρου έχοντας ως επακόλουθο την εμφάνιση υπερβολικών δακρύων.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ωτοτοξικότητας, έκπτωσης της ακουστικής οξύτητας και/ή απώλεια ακοής.

Καρδιακές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Αγγειακές διαταραχές

Σπάνια έχουν αναφερθεί φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, διάμεσος πνευμονία και πνευμονική ίνωση έχουν αναφερθεί σπάνιως. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονίτιδας από ακτινοβολία σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα ακτινοθεραπεία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά αφυδάτωσης ως συνέπεια γαστρεντερικών συμβαμάτων, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, ισχαιμική κολίτιδα, κολίτιδα και ουδετεροπενική εντεροκολίτιδα. Σπάνια αναφέρθηκαν περιπτώσεις ειλεού και εντερικής απόφραξης.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατίτιδας, μερικές φορές θανατηφόρες κατ' αρχήν σε ασθενείς με προϋπάρχουσες διαταραχές του ήπατος.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί με docetaxel περιπτώσεις δερματικού ερυθματώδους λύκου και φυσαλιδώδους εξανθήματος όπως πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να έχουν συμβάλει άλλοι παράλληλοι παράγοντες στην ανάπτυξη αυτών των φαινομένων. Μεταβολές ομοιάζουσες με σκληρόδερμα, των οποίων συνήθως προηγούνταν το περιφερικό λεμφοίδημα έχουν αναφερθεί με την docetaxel.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Αντίδραση ανάνηψης από ακτινοβολία έχει αναφερθεί σπανίως. Η κατακράτηση υγρών δεν συνοδεύτηκε από οξεία περιστατικά, ολιγουρίας ή υπότασης. Αφυδάτωση και πνευμονικό οίδημα σπάνια αναφέρθηκαν.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπήρξαν κάποιες αναφορές υπερδοσολογίας. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για τη λήψη υπερβολικής δόσης docetaxel. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να νοσηλεύεται σε ειδική μονάδα κάτω από στενή παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, μπορεί να αναμένεται επίταση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι κύριες αναμενόμενες επιπλοκές υπερδοσολογίας συνίστανται σε καταστολή του μυελού των οστών, περιφερική νευροτοξικότητα και βλεννογονίτιδα. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπευτικώς G-CSF το συντομότερο δυνατό αφού γίνει αντιληπτή η υπερδοσολογία. Άλλα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα θα πρέπει να λαμβάνονται, όπως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Taxanes, κωδικός ATC: L01CD 02

Προκλινικά στοιχεία

Η docetaxel είναι αντινεοπλασματικός παράγοντας που δρα προάγοντας τη συνάθροιση της τουμπουλίνης σε σταθερούς μικροσωληνίσκους και αναστέλλει την αποδόμησή τους, προκαλώντας σημαντική ελάττωση της ελεύθερης τουμπουλίνης. Η σύνδεση της docetaxel στους μικροσωληνίσκους δεν μεταβάλλει τον αριθμό των πρωτονηματίων.

Έχει δειχθεί *in vitro* ότι η docetaxel διαρρηγνύει το μικροσωληνιακό δίκτυο των κυττάρων το οποίο είναι απαραίτητο για ζωτικές μιτωτικές και διάμεσης φάσης κυτταρικές λειτουργίες.

Η docetaxel έδειξε *in vitro* κυτταροτοξική δράση σε κυτταρικές σειρές προερχόμενες από διάφορους όγκους ποντικών ή ανθρώπου, καθώς επίσης και σε προσφάτως αφαιρεθέντες ανθρώπινους όγκους σε κλωνογενείς δοκιμασίες. Η docetaxel επιτυγχάνει υψηλές ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις με μακρό χρόνο παραμονής στο κύτταρο. Επιπροσθέτως, η docetaxel βρέθηκε ότι είναι δραστική σε μερικές, αλλά όχι σε όλες τις κυτταρικές σειρές, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αυξημένη έκφραση της p-γλυκοπρωτεΐνης ελεγχόμενης από το γονίδιο που ευθύνεται για την ανάπτυξη πολλαπλής αντίστασης σε φάρμακα (multidrug resistance). *In vivo*, η δράση της docetaxel είναι ανεξάρτητη από το θεραπευτικό σχήμα και έχει ευρύ φάσμα αντινεοπλασματικής δράσης σε προχωρημένα μοσχεύματα όγκων ποντικών ή ανθρώπων.

Κλινικά δεδομένα

Καρκίνος του μαστού

Docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη: συμπληρωματική θεραπεία

Ασθενείς με εγχειρίσιμο και θετικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού (TAX 316)

Τα δεδομένα από μια πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη υποστηρίζουν τη χρήση της docetaxel ως συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με εγχειρίσιμο και θετικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού και KPS $\geq$ 80%, ηλικίας 18-70 ετών. Μετά τη στρωματοποίηση βάσει του αριθμού των θετικών λεμφαδένων (1-3, 4+), 1491 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 75 mg/m² docetaxel μία ώρα μετά από τη χορήγηση 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (σκέλος TAC) ή 50 mg/m² doxorubicin ακολουθούμενο από 500 mg/m² fluorouracil και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (σκέλος FAC). Και τα δύο σχήματα χορηγήθηκαν εφάπαξ κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. Η docetaxel χορηγήθηκε με έγχυση, διάρκειας μίας ώρας, ενώ όλα τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως ως δόση εφόδου κατά την 1η ημέρα. Το G-CSF χορηγήθηκε ως δευτερεύουσα πρόληψη σε ασθενείς που παρουσίασαν επιπλεγμένη ουδετεροπενία (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή λοίμωξη). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος TAC έλαβαν αντιβιοτική προφυλακτική θεραπεία με ciprofloxacin 500 mg, από του στόματος, δύο φορές ημερησίως για 10 ημέρες, αρχίζοντας από την 5η ημέρα του κάθε κύκλου ή αντίστοιχο αντιβιοτικό. Και στα δύο σκέλη, μετά από τον τελευταίο κύκλο χημειοθεραπείας, οι ασθενείς που είχαν θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων ή/και προγεστερόνης έλαβαν 20 mg ταμοξιφένης ημερησίως για 5 χρόνια. Η συμπληρωματική θεραπεία ακτινοβολίας περιγράφηκε σύμφωνα με τις επίκαιρες κατευθυντήριες οδηγίες των συμμετεχόντων ιδρυμάτων και εφαρμόστηκε σε 69% των ασθενών που έλαβαν TAC και σε 72% των ασθενών που έλαβαν FAC.

Διεξήχθη μια πρώιμη ανάλυση με μέσο χρόνο παρακολούθησης τους 55 μήνες. Αποδείχθηκε σημαντικά μεγαλύτερη, ελεύθερη νόσου, επιβίωση στο σκέλος TAC σε σύγκριση με το σκέλος FAC. Η συχνότητα υποτροπών στα 5 χρόνια μειώθηκε στους ασθενείς που έλαβαν το TAC έναντι εκείνων που έλαβαν το FAC (25% έναντι 32%, αντίστοιχα), ήτοι απόλυτη μείωση του κινδύνου σε ποσοστό 7% ($p = 0,001$). Επίσης η συνολική επιβίωση στα 5 χρόνια αυξήθηκε σημαντικά με το TAC σε σύγκριση με το FAC (87% έναντι 81%, αντίστοιχα), ήτοι απόλυτη μείωση του κινδύνου θανάτου σε ποσοστό 6% ($p = 0,008$). Αναλύθηκαν οι υποπληθυσμοί των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με το TAC σύμφωνα με τους προοπτικά καθορισμένους μεγάλους προγνωστικούς παράγοντες:

Υποπληθυσμός ασθενών	Αριθμός ασθενών *	Επιβίωση ελεύθερη νόσου			Συνολική επιβίωση		
		Αναλογία κινδύνου *	95% CI	p =	Αναλογία κινδύνου*	95% CI	p =
Αριθμός θετικών λεμφαδένων							
Συνολικά	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

*Αναλογία κινδύνου μικρότερη από 1 δεικνύει ότι το TAC συνδέεται με μεγαλύτερη επιβίωση, ελεύθερη νόσου και συνολική επιβίωση έναντι του FAC

Η ευεργετική επίδραση του TAC δεν αποδείχθηκε στους ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες 4 ή και περισσότερο (37% του πληθυσμού) κατά το στάδιο της πρώιμης ανάλυσης. Η επίδραση φαίνεται ότι είναι λιγότερο έκδηλη από ό,τι σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες 1-3. Σε αυτό το στάδιο της ανάλυσης η αναλογία όφελους/κινδύνου δεν καθορίστηκε τελείως στους ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες 4 ή και περισσότερο.

Ασθενείς με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία (GEICAM 9805)

Τα δεδομένα από μία πολυκεντρική ανοικτή τυχαιοποιημένη μελέτη υποστηρίζουν τη χρήση του docetaxel για τη συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία. 1060 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε 75 mg/m² docetaxel χορηγούμενα 1 ώρα μετά από 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (539 ασθενείς στο σκέλος TAC) είτε 50 mg/m² doxorubicin ακολουθούμενα από 500 mg/m² fluorouracil και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (521 ασθενείς στο σκέλος FAC), ως συμπληρωματική θεραπεία των ασθενών με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής σύμφωνα με τα κριτήρια St. Gallen του 1998 (μέγεθος όγκου >2 εκατοστά ή/και ER και PR αρνητικό ή/και υψηλό ιστολογικό/πυρηνικό βαθμό κακοήθειας (βαθμού 2 έως 3) ή/και ηλικία <35 ετών). Αμφότερα τα σχήματα χορηγούνταν μία φορά κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. Το docetaxel χορηγείτο ως έγχυση διάρκειας μίας ώρας, ενώ όλα τα υπόλοιπα φάρμακα χορηγούνταν ενδοφλεβίως κατά την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες. Η πρωτογενής προφύλαξη με G-CSF κατέστη υποχρεωτική στο σκέλος TAC μετά την τυχαιοποίηση 230 ασθενών. Η επίπτωση ουδετεροπενίας βαθμού 4, εμπύρετης ουδετεροπενίας και ουδετεροπενικής λοίμωξης ήταν μειωμένη σε ασθενείς που έλαβαν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (βλ. παράγραφο 4.8). Σε αμφότερα τα σκέλη, μετά τον τελευταίο κύκλο της χημειοθεραπείας, οι ασθενείς με ER+ ή/και PgR+ όγκους λάμβαναν 20 mg ταμοξιφένης μία φορά την ημέρα για έως και 5 έτη. Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των συμμετεχόντων ιδρυμάτων και εφαρμόστηκε σε 57,3% των ασθενών που έλαβαν TAC και σε 51,2% των ασθενών που έλαβαν FAC.

Η μέση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 77 μήνες. Παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση για το σκέλος TAC σε σύγκριση με το σκέλος FAC. Οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 32% του κινδύνου υποτροπής σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Η συνολική επιβίωση (QS) ήταν επίσης μεγαλύτερη στο σκέλος TAC με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC να εμφανίζουν μείωση κατά 24% του κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με το σκέλος FAC (αναλογία κινδύνου = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29). Ωστόσο, η κατανομή της OS δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των 2 ομάδων. Αναλύθηκαν υποσύνολα ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με TAC σύμφωνα με τους προοπτικά καθορισμένους μείζονες προγνωστικούς παράγοντες (βλ. πίνακα πιο κάτω):

Αναλύσεις Υποσυνόλων - Μελέτη Συμπληρωματικής Θεραπείας σε Ασθενείς με Καρκίνο του Μαστού και Αρνητικούς Λεμφαδένες (Ανάλυση Πρόθεσης-προς-Θεραπεία)

Υποσύνολο ασθενών	Αριθμός ασθενών στην ομάδα TAC	Ελεύθερη Νόσου Επιβίωση	
		Αναλογία κινδύνου*	95% CI
Σύνολο	539	0.68	0.49-0.93
Ηλικιακή κατηγορία 1			
<50 ετών	260	0.67	0.43-1.05
≥50 ετών	279	0.67	0.43-1.05
Ηλικιακή κατηγορία 2			
<35 ετών	42	0.31	0.11-0.89
≥35 ετών	497	0.73	0.52-1.01
Κατάσταση ορμονικών υποδοχέων			
Αρνητική	195	0.7	0.45-1.1
Θετική	344	0.62	0.4-0.97
Μέγεθος όγκου			
≤2 εκατοστά	285	0.69	0.43-1.1
>2 εκατοστά	254	0.68	0.45-1.04
Ιστολογικός βαθμός			
Βαθμός 1 (περιλαμβάνει μη αξιολογήσιμο βαθμό)	64	0.79	0.24-2.6
Βαθμός 2	216	0.77	0.46-1.3
Βαθμός 3	259	0.59	0.39-0.9
Κατάσταση εμμηνόπαυσης			
Προεμμηνοπαυσιακή	285	0.64	0.40-1
Μετεμμηνοπαυσιακή	254	0.72	0.47-1.12

*Αναλογία κινδύνου (TAC/FAC) μικρότερη από 1 υποδεικνύει ότι το TAC σχετίζεται με μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση σε σύγκριση με το FAC.

Διερευνητικές αναλύσεις υποομάδων για την ελεύθερη νόσου επιβίωση για ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια χημειοθεραπείας St. Gallen του 2009 – (πληθυσμός ITT) πραγματοποιήθηκαν και παρουσιάζονται πιο κάτω

	TAC	FAC	Αναλογία κινδύνου (TAC/FAC)	τιμή του p (p-value)
Υποομάδες	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	
Ικανοποίηση σχετικής ένδειξης για χημειοθεραπεία ^a				
Όχι	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Ναι	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docetaxel, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ER = υποδοχέας οιστρογόνων

PR = υποδοχέας προγεστερόνης

^a ER/PR-αρνητικός ή βαθμού 3 ή μέγεθος όγκου >5 εκατοστά

Η αναλογία κινδύνου υπολογίστηκε με τη χρήση του υποδείγματος αναλογικών κινδύνων του Cox με την ομάδα θεραπείας ως παράγοντα.

Docetaxel ως μονοθεραπεία

Δύο τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες φάσης III, οι οποίες περιελάμβαναν σύνολο 326 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες ή 392 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με ανθρακυκλίνες, πραγματοποιήθηκαν με χορήγηση της docetaxel στη συνιστώμενη δοσολογία και το σχήμα 100 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες.

Στις ασθενείς στις οποίες είχε αποτύχει η θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες, η docetaxel συγκρίθηκε με τη doxorubicin (75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες). Χωρίς να επηρεάσει το συνολικό χρόνο επιβίωσης (15 μήνες για τη docetaxel έναντι 14 μηνών για τη doxorubicin, p = 0,38) ή το χρόνο μέχρι την πρόοδο της νόσου (27 εβδομάδες για τη docetaxel έναντι 23 εβδομάδων για τη doxorubicin, p = 0,54), η docetaxel αύξησε το ποσοστό ανταπόκρισης (52% έναντι 37%, p = 0,01) και ελάττωσε το χρόνο ανταπόκρισης (12 εβδομάδες έναντι 23 εβδομάδων, p = 0,007). Τρεις ασθενείς (2%) που ελάμβαναν docetaxel διέκοψαν τη θεραπεία λόγω κατακράτησης υγρών, ενώ 15 ασθενείς (9%) που ελάμβαναν doxorubicin διέκοψαν τη θεραπεία λόγω καρδιακής τοξικότητας (τρεις περιπτώσεις μοιραίας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας).

Στις ασθενείς στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με ανθρακυκλίνες, η docetaxel συγκρίθηκε έναντι του συνδυασμού mitomycin C και vinblastine (12 mg/m² κάθε 6 εβδομάδες και 6 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες). Η docetaxel αύξησε το ποσοστό ανταπόκρισης (33% έναντι 12%, p < 0,0001), παρέτεινε το χρόνο μέχρι την πρόοδο της νόσου (19 εβδομάδες έναντι 11 εβδομάδων p = 0,0004) και παρέτεινε τη συνολική επιβίωση (11 μήνες έναντι 9 μηνών, p = 0,01).

Κατά τη διάρκεια των δύο αυτών μελετών φάσης III, το προφίλ ασφαλείας της docetaxel ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε κατά τις μελέτες φάσης II (βλ. Παράγραφο 4.8).

Μία ανοικτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III διενεργήθηκε για να συγκρίνει τη μονοθεραπεία με docetaxel και paclitaxel στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε ασθενείς των οποίων η προηγούμενη θεραπεία είχε συμπεριλάβει ανθρακυκλίνη. Ένα σύνολο 449 ασθενών τυχαιοποιήθηκε ώστε να λαμβάνει είτε μονοθεραπεία με docetaxel, 100 mg/m² έγχυση σε 1 ώρα, είτε ραοϊΐαχεί, 175 mg/m² έγχυση σε 3 ώρες. Και οι δύο αγωγές χορηγήθηκαν κάθε 3 εβδομάδες.

Χωρίς να επηρεαστεί το πρωτεύον τελικό σημείο αξιολόγησης, συνολικό ποσοστό απόκρισης (32% έναντι 25%, $p = 0,10$), η docetaxel παρέττεινε το μέσο χρόνο εξέλιξης της νόσου (24,6 εβδομάδες έναντι 15,6 εβδομάδων, $p < 0,01$) και τη μέση επιβίωση (15,3 μήνες έναντι 12,7 μηνών, $p = 0,03$). Παρατηρήθηκαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 έως 4 με τη μονοθεραπεία με docetaxel (55,4%) σε σύγκριση με το paclitaxel (23,0%).

Πραγματοποιήθηκε μία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, στην οποία χορηγήθηκε doxorubicin (50 mg/m²) σε συνδυασμό με docetaxel (75 mg/m²) (σκέλος AT) έναντι doxorubicin (60 mg/m²) σε συνδυασμό με cyclophosphamide (600 mg/m²) (σκέλος AC). Η μελέτη αυτή περιελάμβανε 429 ασθενείς με μεταστατική νόσο οι οποίες δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Και τα δύο δοσολογικά σχήματα χορηγήθηκαν την ημέρα 1, κάθε 3 εβδομάδες.

- Το χρονικό διάστημα έως την πρόοδο της νόσου (TTP) ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στο σκέλος AT έναντι του αντίστοιχου στο σκέλος AC, $p = 0,0138$. Η διάμεση τιμή του TTP ήταν 37,3 εβδομάδες (95% CI: 33,4 - 42,1) στο σκέλος AT και 31,9 εβδομάδες (95% CI: 27,4 - 36,0) στο σκέλος AC.
- Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος AT έναντι του αντίστοιχου στο σκέλος AC, $p = 0,009$. Το ORR ήταν 59,3% (95% CI: 52,8 - 65,9) στο σκέλος AT έναντι 46,5% (95% CI: 39,8 - 53,2) στο σκέλος AC.

Στη μελέτη αυτή, στο σκέλος AT παρουσιάστηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς ουδετεροπενίας (90% έναντι 68,6%), εμπύρετης ουδετεροπενίας (33,3% έναντι 10%), λοίμωξης (8% έναντι 2,4%), διάρροιας (7,5% έναντι 1,4%), αδυναμίας (8,5% έναντι 2,4%) και άλγους (2,8% έναντι 0%) σε σχέση με το σκέλος AC. Από την άλλη πλευρά, στο σκέλος AC σημειώθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς αναιμίας (15,8% έναντι 8,5%) σε σχέση με το σκέλος AT, και επιπλέον, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς καρδιακής τοξικότητας: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (3,8% έναντι 2,8%), απόλυτη μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας $\geq 20\%$ (13,1% έναντι 6,1%), απόλυτη μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας $\geq 30\%$ (6,2% έναντι 1,1%). Τοξικοί θάνατοι σημειώθηκαν σε 1 ασθενή στο σκέλος AT και σε 4 ασθενείς στο σκέλος AC (1 λόγω σηπτικού shock και 3 λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας).

Η ποιότητα ζωής, όπως αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο EORTC ήταν συγκρίσιμη και σταθερή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της συνέχειας της παρακολούθησης και στα δύο σκέλη.

Docetaxel σε συνδυασμό με trastuzumab

Η docetaxel σε συνδυασμό με την trastuzumab μελετήθηκε για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν το HER2 και οι οποίες προηγουμένως δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Τυχαιοποιήθηκαν 186 ασθενείς να λάβουν docetaxel (100 mg/m²) μαζί με trastuzumab ή χωρίς αυτή. Προηγουμένως 60% των ασθενών έλαβαν συμπληρωματικά χημειοθεραπεία βασισόμενη στην ανθρακυκλίνη. Ο συνδυασμός docetaxel με trastuzumab ήταν αποτελεσματικός σε ασθενείς οι οποίες είτε είχαν λάβει προηγουμένως συμπληρωματικά ανθρακυκλίνες είτε όχι. Η κύρια μέθοδος δοκιμασίας που χρησιμοποιήθηκε για να προσδιοριστεί η θετικότητα HER2 σε αυτήν την πιλοτική μελέτη ήταν η ανοσοϊστοχημεία (IHC). Μία μειονότητα των ασθενών αξιολογήθηκε, εφαρμόζοντας τη φθορίζουσα υβριδοποίηση *in-situ* (FISH). Σε αυτήν τη μελέτη, 87% των ασθενών είχαν νόσο 3+ κατά IHC και 95% των ασθενών που εισήλθαν είχαν νόσο 3+ κατά IHC ή/και FISH θετικό. Στον ακόλουθο πίνακα αναφέρονται περιληπτικά τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα:

Παράμετρος	Docetaxel μαζί με trastuzumab ¹ η = 92	Docetaxel ¹ η = 94
Ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Μέση διάρκεια ανταπόκρισης (μήνες) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Μέσος TTP (μήνες) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Μέση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	30,5 ² (26,8-ηε)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP = Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου, "ηε" δεικνύει ότι δεν ήταν δυνατό να υπολογιστεί ή δεν έχει ακόμη επιτευχθεί.

¹Πλήρης ανάλυση (πρόθεση για θεραπεία)

²Υπολογισθείσα μέση επιβίωση

Docetaxel σε συνδυασμό με capecitabine

Στοιχεία από μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική μελέτη φάσης III υποστηρίζουν τη χρήση της docetaxel σε συνδυασμό με capecitabine, για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο μαστού κατόπιν αποτυχίας κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, η οποία συμπεριλάμβανε μια ανθρακυκλίνη. Σ' αυτή τη μελέτη, 255 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με docetaxel (75 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες) και capecitabine (1250 mg/m² δύο φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα διακοπής). 256 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με docetaxel (100 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες). Η επιβίωση υπερέιχε στο σκέλος συνδυασμού docetaxel + capecitabine (p = 0,0126). Η διάμεση τιμή της επιβίωσης ήταν 442 ημέρες (docetaxel + capecitabine) έναντι 352 ημερών (μονοθεραπεία με docetaxel). Η συνολικά παρατηρούμενη ανταπόκριση στο σύνολο του τυχαιοποιημένου πληθυσμού (αξιολόγηση ερευνητή), ήταν 41,6% (docetaxel + capecitabine) έναντι 29,7% (μονοθεραπεία με docetaxel): p = 0,0058. Ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου υπερέιχε στο σκέλος συνδυασμού docetaxel + capecitabine (p < 0,0001). Η διάμεση τιμή του χρόνου μέχρι την εξέλιξη της νόσου ήταν 186 ημέρες (docetaxel + capecitabine) έναντι 128 ημερών (μονοθεραπεία με docetaxel).

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με ή χωρίς ακτινοθεραπεία

Σε μία μελέτη φάσης III, σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, ο χρόνος μέχρι την πρόοδο της νόσου (12,3 εβδομάδες έναντι 7 εβδομάδων) και η ολική επιβίωση ήταν σημαντικά παρατεταμένη για τη docetaxel στα 75 mg/m² σε σύγκριση με την Καλύτερη Υποστηρικτική Αγωγή (Best Supportive Care, BSC). Επίσης το ποσοστό επιβίωσης στον 1-χρόνο ήταν σημαντικά παρατεταμένο για τη docetaxel (40%) έναντι της BSC (16%). Έγινε μικρότερη χρήση οπιοειδών αναλγητικών (p < 0,01), μη οπιοειδών αναλγητικών (p < 0,01), άλλης φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου (p = 0,06) και ακτινοθεραπείας (p < 0,01) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με docetaxel 75 mg/m² σε σύγκριση με αυτούς της BSC. Στους αξιολογήσιμους ασθενείς το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 6,8% και η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 26,1 εβδομάδες.

Docetaxel σε συνδυασμό με σκευάσματα πλατίνας σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία

Σε μια μελέτη φάσης III, 1218 ασθενείς με μη χειρουργήσιμο, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σταδίου ΠΙΒ ή IV, με KPS 70% ή μεγαλύτερο και οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε 75 mg/m² docetaxel (T) ως έγχυση 1 ώρας, άμεσα ακολουθούμενη από 75 mg/m² cisplatin (Cis) για 30-60 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες (TCis), 75 mg/m² docetaxel ως έγχυση 1 ώρας σε συνδυασμό με carboplatin (Cb) (AUC 6 mg/ml.min) για 30-60 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες είτε σε 25 mg/m² vinorelbine (V) χορηγούμενη για 6-10 λεπτά κατά την 1η, 8η, 15η, 22η ημέρα ακολουθούμενη από 100 mg/m² cisplatin κατά την 1η ημέρα επαναλαμβανόμενων κάθε 4 εβδομάδες κύκλων (VCis).

Στον ακόλουθο πίνακα απεικονίζονται τα στοιχεία επιβίωσης, ο διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη της νόσου και τα ποσοστά ανταπόκρισης για τα δύο σκέλη της μελέτης:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Στατιστική επεξεργασία
Συνολική επιβίωση (Πρωτεύον καταληκτικό σημείο): Διάμεση επιβίωση (μήνες)	11,3	10,1	Αναλογία κινδύνου: 1,122 [97,2% CI: 0,937-1,342]* Διαφορά στην αγωγή: 5,4% [95% OI: -1,1-12,0]
Μονοετής επιβίωση (%)	46	41	
Διετής επιβίωση (%)	21	14	Διαφορά στην αγωγή: 6,2% [95% OI: 0,2-12,3]
Διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη της νόσου (εβδομάδες):	22,0	23,0	Αναλογία κινδύνου: 1,032 [95% OI: 0,876-1,216]
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (%):	31,6	24,5	Διαφορά στην αγωγή: 7,1% [95% OI: 0,7-13,5]

*: Οι τιμές έχουν διορθωθεί ως προς τις πολλαπλές συγκρίσεις και ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης (στάδιο της ασθένειας και περιοχή που γίνεται η θεραπεία) βάσει του ποσοστού του πληθυσμού των ασθενών το οποίο μπορεί να αξιολογηθεί.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν μεταβολή του άλγους, συνολική βαθμολογία ποιότητας ζωής με βάση το EuroQoL-5D, Κλίμακα Συμπτωμάτων του Καρκίνου του Πνεύμονα και μεταβολές της κατάστασης ικανότητας κατά Karnofsky. Τα αποτελέσματα αυτών των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων ήταν υποστηρικτικά των αντίστοιχων των πρωτευόντων καταληκτικών σημείων.

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού docetaxel/carboplatin δεν μπόρεσε να αποδειχθεί ισοδύναμη αλλά ούτε και κατώτερη συγκρινόμενη με αυτή του συνδυασμού θεραπείας αναφοράς vinorelbine/cisplatin.

Καρκίνος του προστάτη

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη σε ασθενείς με ορμονοάντοχο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης III. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 1006 ασθενείς με KPS ≥ 60 στις ακόλουθες ομάδες αγωγής:

- Docetaxel 75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες για 10 κύκλους.
- Docetaxel 30 mg/m² χορηγούμενο εβδομαδιαίως τις πρώτες 5 εβδομάδες σε ένα κύκλο 6 εβδομάδων για 5 κύκλους.
- Μιτοξαντρόνη 12 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες για 10 κύκλους.

Και τα τρία δοσολογικά σχήματα χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, 2 φορές ημερησίως, συνεχώς.

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήτο η docetaxel κάθε 3 εβδομάδες παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε μιτοξαντρόνη. Η αύξηση της επιβίωσης που φάνηκε στο εβδομαδιαίο σκέλος της docetaxel δεν ήταν στατιστικώς σημαντική συγκρινόμενη με το σκέλος ελέγχου της μιτοξαντρόνης. Στον ακόλουθο πίνακα παρατίθενται περιληπτικά τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας των σκελών της docetaxel έναντι του σκέλους ελέγχου:

Καταληκτικό σημείο	Docetaxel κάθε 3 εβδομάδες	Docetaxel κάθε εβδομάδα	Μιτοξαντρόνη κάθε 3 εβδομάδες
Αριθμός ασθενών	335	334	337
Διάμεση επιβίωση (μήνες)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17-21,2)	(15,7-19)	(14,4-18,6)
Αναλογία κινδύνου	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
Τιμή p [†] *	0,0094	0,3624	--
Αριθμός ασθενών	291	282	300
Ποσοστό ανταπόκρισης			
ΡΔΑ** (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
Τιμή p*	0,0005	< 0,0001	--
Αριθμός ασθενών	153	154	157
Ποσοστό ανταπόκρισης άλγους (%)	34,6	31,2	21,7
95% ΟΙ	(27,1-42,7)	(24-39,1)	(15,5-28,9)
Τιμή p*	0,0107	0,0798	--
Αριθμός ασθενών	141	134	137
Ποσοστό ανταπόκρισης όγκου (%)	12,1	8,2	6,6
95% ΟΙ	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3-12,1)
Τιμή p*	0,1112	0,5853	--

[†] Δοκιμασία στρωματοποίησης log rank

* Ουδός για στατιστική σημαντικότητα = 0,0175

** ΡΔΑ: Ειδικό αντιγόνο του προστάτη

Δεδομένου του γεγονότος ότι η docetaxel χορηγούμενη κάθε εβδομάδα εμφάνισε ελαφρώς καλύτερο προφίλ ασφάλειας έναντι της docetaxel χορηγούμενης κάθε 3 εβδομάδες, είναι πιθανό συγκεκριμένοι ασθενείς να μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση της docetaxel κάθε εβδομάδα.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας ως προς τη συνολική ποιότητα ζωής.

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Μία πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη, διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της docetaxel για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα στομάχου, συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Ένα σύνολο 445 ασθενών με KPS > 70 υπό αγωγή είτε με docetaxel (T) (75 mg/m² την 1η ημέρα) σε συνδυασμό με cisplatin (C) (75 mg/m² την 1η ημέρα) και 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² ημερησίως για 5 ημέρες) ή cisplatin (100 mg/m² την 1η ημέρα) και 5-fluorouracil (1000 mg/m² ημερησίως για 5 ημέρες). Η

διάρκεια του θεραπευτικού κύκλου ήταν 3 εβδομάδες για το TCF σκέλος και 4 εβδομάδες για το CF σκέλος. Ο μέσος αριθμός των κύκλων που χορηγούνται ανά ασθενή ήταν 6 (με ένα εύρος από 1-16) για το TCF σκέλος συγκρινόμενο με το 4 (με εύρος από 1-12) για το CF σκέλος. Ο χρόνος για την εξέλιξη της νόσου (Time to progression (TTP)) ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο αξιολόγησης. Η μείωση του κινδύνου εξέλιξης ήταν 32,1% και συνδεόταν με ένα σημαντικά μεγαλύτερο TTP ($p = 0,0004$) προς όφελος του σκέλους TCF. Η συνολική επιβίωση ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη ($p = 0,0201$) για το σκέλος TOP με κίνδυνο μείωσης της θνησιμότητας 22,7%. Τα συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία ασθενών με
αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Τελικό σημείο	TCF n = 221	CF n = 224
Μέσος TTP (μήνες) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	1,473 (1,189-1,825)	
*Τιμή p	0,0004	
Μέσος χρόνος επιβίωσης (μήνες) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Εκτίμηση 2 ετών (%)	18,4	8,8
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	1,293 (1,041-1,606)	
*Τιμή p	0,0201	
Συνολικός ρυθμός απόκρισης (CR+PR) (%)	36,7	25,4
Τιμή p	0,0106	
Εξέλιξη της νόσου ως καλύτερη συνολικά απόκριση (%)	16,7	25,9

*Δοκιμασία στρωματοποίησης log-rank

Η ανάλυση των υποομάδων όπως αυτές ορίστηκαν με βάση την ηλικία, το γένος και τη φυλή ήταν με συνέπεια προς όφελος του σκέλους TCF σε σύγκριση με το σκέλος CF.

Μία ενημερωμένη ανάλυση επιβίωσης που διενεργήθηκε με μέσο χρόνο παρακολούθησης τους 41,6 μήνες δεν έδειξε πάλι μία στατιστικά σημαντική διαφορά, αν και πάντα προς όφελος του TCF δοσολογικού σχήματος και έδειξε ότι το όφελος του TCF έναντι του CF παρατηρήθηκε ξεκάθαρα στο διάστημα επαλήθευσης μεταξύ 18 και 30 μηνών.

Η συνολική ποιότητα ζωής και τα αποτελέσματα κλινικού όφελους έδειξαν με συνέπεια βελτίωση προς όφελος του σκέλους TCF. Ασθενείς υπό αγωγή με TCF είχαν μεγαλύτερο χρόνο για το 5% της οριστικής επιδείνωσης της συνολικής κατάστασης της υγείας στο ερωτηματολόγιο QLQ-C30 ($p = 0,0121$) και μεγαλύτερο χρόνο για την οριστική επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης κατά Karnofsky ($p = 0,0088$) σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό αγωγή με CF.

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN) αξιολογήθηκε σε μία φάσης III, πολυκεντρική, ανοικτής αγωγής τυχαιοποιημένη μελέτη (TAX323). Σε αυτή τη μελέτη, 358 ασθενείς με ανεγχείρητο τοπικά

προχωρημένο SCCHN και κατάσταση απόδοσης κατά WHO 0 ή 1, τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα δύο σκέλη της θεραπείας. Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν 75 mg/m² docetaxel (T), ακολουθούμενη από cisplatin (P) 75 mg/m² ακολουθούμενη από 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² την ημέρα ως μία συνεχή έγχυση για 5 ημέρες. Το σχήμα αυτό χορηγείτο κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας σε περίπτωση παρατήρησης τουλάχιστον μίας ελάσσονος ανταπόκρισης ($\geq 25\%$ μείωση του δισδιάστατου μεγέθους του όγκου) μετά από 2 κύκλους θεραπείας. Κατά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων και ένα μέγιστο μεσοδιάστημα 7 εβδομάδων, οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν ακτινοθεραπεία (RT) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου για 7 εβδομάδες (TPF/RT). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της υπό σύγκριση ουσίας, έλαβαν cisplatin (P) 100 mg/m² ακολουθούμενη από 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² την ημέρα για 5 ημέρες. Αυτό το σχήμα χορηγείτο κάθε τρεις εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας σε περίπτωση παρατήρησης τουλάχιστον μίας ελάσσονος ανταπόκρισης ($\geq 25\%$ μείωση του δισδιάστατου μεγέθους του όγκου) έπειτα από 2 κύκλους θεραπείας. Κατά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων και ένα μέγιστο μεσοδιάστημα 7 εβδομάδων, οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν ακτινοθεραπεία (RT) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου για 7 εβδομάδες (PF/RT). Τοπικοπεριοχική θεραπεία με ακτινοβολία μεταδιδόταν είτε με ένα συμβατικό κλάσμα (1,8 Gy - 2,0 Gy άπαξ ημερησίως, 5 ημέρες την εβδομάδα για μία συνολική δόση 66 έως 70 Gy), είτε με επιταχυνόμενα/υπερκλασματοποιημένα σχήματα ακτινοθεραπείας (δισ ημερησίως, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 6 ωρών, 5 ημέρες την εβδομάδα). Για τα επιταχυνόμενα σχήματα υπήρχε σύσταση για μία συνολική δόση 70 Gy και για τα υπερκλασματοποιημένα σχήματα για μία συνολική δόση 74 Gy. Η χειρουργική εκτομή επιτρεπόταν έπειτα από τη χημειοθεραπεία, και πριν ή μετά την ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς στο σκέλος TPF έλαβαν αντιβιοτική προφυλακτική θεραπεία με ciprofloxacin 500 mg από του στόματος δις ημερησίως για 10 ημέρες, ξεκινώντας κατά την ημέρα 5 κάθε κύκλου, ή το ισοδύναμο αυτού. Το κύριο τελικό σημείο αξιολόγησης αυτής της μελέτης, η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS), ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στο σκέλος TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF, $p = 0,0042$ (διάμεση PFS: 14,4 μήνες έναντι 8,3 μηνών, αντίστοιχα) με έναν συνολικό διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 33,7 μηνών. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη υπέρ του σκέλους TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF (διάμεση OS: 18,6 μήνες έναντι 14,5 μηνών, αντίστοιχα) με μία μείωση κατά 28% του κινδύνου θνησιμότητας, $p = 0,0128$. Η αποτελεσματικότητα παρουσιάζεται στον πιο κάτω πίνακα.

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο SCCHN (Ανάλυση Πρόθεσης-Προς-Θεραπεία)

Τελικό σημείο	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Διάμεση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (μήνες) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*Τιμή ρ	0,0042	
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**Τιμή ρ	0,0128	
Καλύτερη συνολική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***Τιμή ρ	0,006	
Καλύτερη συνολική ανταπόκριση στη θεραπεία της μελέτης [χημειοθεραπεία +/- ακτινοθεραπεία] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***Τιμή ρ	0,006	
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία ± ακτινοθεραπεία (μήνες) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**Τιμή ρ	0,0457	

Μία αναλογία κινδύνου μικρότερη του 1 ευνοεί το συνδυασμό docetaxel + cisplatin + 5-FU

*Μοντέλο Οοχ (προσαρμογή για πρωτοπαθή εστία όγκου, κλινικά στάδια T και N και φυσική κατάσταση σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ.)

**Δοκιμασία log-rank

***Δοκιμασία Chi-square

Παράμετροι ποιότητας ζωής

Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με TPF εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη επιδείνωση στη συνολική βαθμολογία υγείας σε σύγκριση με εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με PF (p = 0,01, με χρήση της κλίμακας EORTC QLQ-C30).

Παράμετροι κλινικού οφέλους

Η κλίμακα κατάστασης απόδοσης, για τις υποκλίμακες κεφαλής και τραχήλου (PSS-HN) που σχεδιάστηκαν για να μετρήσουν τη δυνατότητα κατανόησης του λόγου, την ικανότητα του ασθενούς να τρώει σε δημόσιο χώρο και την κανονικότητα της διατροφής, ευνοούσε σημαντικά το σκέλος TPF σε σύγκριση με το PF.

Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης κατά WHO ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στο σκέλος TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF. Η βαθμολογία της έντασης του άλγους βελτιώθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στις δύο ομάδες, υποδηλώνοντας επαρκή διαχείριση του άλγους.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με τοπικά προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN) αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτής αγωγής, φάσης III μελέτη (TAX324). Σε αυτή τη μελέτη, 501 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο SCCHN και κατάσταση απόδοσης κατά WHO 0 ή 1, τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα δύο σκέλη της θεραπείας. Τον πληθυσμό της μελέτης αποτελούσαν ασθενείς με πρακτικά ανεγχείρητη νόσο, ασθενείς με μικρή πιθανότητα ίασης μέσω εγχείρησης και ασθενείς που στόχευαν σε διατήρηση του οργάνου. Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας απευθυνόταν μόνο στα τελικά σημεία επιβίωσης ενώ η επιτυχία προστασίας του οργάνου δεν είχε ανακύψει επίσημα. Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν 75 mg/m² docetaxel (T) με ενδοφλέβια έγχυση την 1η ημέρα ακολουθούμενη από cisplatin (P) 100 mg/m² χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg/m²/ημέρα 5-fluorouracil (F) από την 1η έως την 4η ημέρα. Τα σχήματα επαναλαμβάνονταν κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν χημειοακτινοθεραπεία (CRT) σύμφωνα με το πρωτόκολλο (TPF/CRT). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της υπό σύγκριση ουσίας, έλαβαν cisplatin (P) 100 mg/m² χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg/m²/ημέρα 5-fluorouracil (F) από την 1η έως την 5η ημέρα. Τα σχήματα επαναλαμβάνονταν κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν CRT σύμφωνα με το πρωτόκολλο (PF/CRT).

Οι ασθενείς που ανήκαν και στα δύο σκέλη της θεραπείας επρόκειτο να λάβουν OKT για 7 εβδομάδες ακολουθούμενη από εισαγωγή χημειοθεραπείας με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων και όχι αργότερα από 8 εβδομάδες μετά από την έναρξη του τελευταίου κύκλου (22η - 56η ημέρα του τελευταίου κύκλου). Κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας χορηγείτο carboplatin (AUC 1,5) εβδομαδιαία με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας μίας ώρας για 7 δόσεις το μέγιστο. Η ακτινοβολία μεταδιδόταν με εξοπλισμό πολύ υψηλής τάσης, εφαρμόζοντας εφάπαξ ημερήσια κλασματοποίηση (2 Ογ την ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα για 7 εβδομάδες, συνολικής δόσης 70-72 Ογ). Η επέμβαση στην αρχική θέση της νόσου ή/και του τραχήλου μπορούσε να ληφθεί υπόψη οποιαδήποτε στιγμή μετά από την ολοκλήρωση της CRT. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης που ανήκαν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν προληπτικά αντιβιοτικά. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας αυτής της μελέτης, η συνολική επιβίωση (OS) ήταν σημαντικά μακρύτερο (δοκιμασία log-rank, p = 0,0058) συγκρίνοντας το σχήμα με την docetaxel έναντι του PF (μέση Οδ: 70,6 έναντι 30,1 μήνες, αντίστοιχα), με μια μείωση κατά 30% του κινδύνου θνησιμότητας σε σύγκριση με το PF (αναλογία κινδύνου (HR) = 0,70, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) = 0,54-0,90) με συνολικό διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 41,9 μήνες. Το δευτερεύον τελικό σημείο, PFS, έδειξε μια μείωση κατά 29% του κινδύνου της εξέλιξης ή του θανάτου και βελτίωση 22 μηνών στη διάμεση PFS (35,5 μήνες για το σχήμα TPF και 13,1 για το PF). Αυτό ήταν επίσης στατιστικά σημαντικό με αναλογία κινδύνου 0,71, 95% ΟΙ 056,-0,90, δοκιμασία log-rank, p = 0,004. Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα.

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών
με τοπικά προχωρημένο SCCHN (Ανάλυση Πρόθεσης-Προς-Θεραπεία)

Τελικό σημείο	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95 % CI) Αναλογία κινδύνου: (95 % CI) *Τιμή p	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Διάμεση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (μήνες) (95 % CI) Αναλογία κινδύνου: (95 % CI) **Τιμή p	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (CR + PR) στη χημειοθεραπεία (%) (95 % CI) ***Τιμή p	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (CR + PR) στη θεραπεία της μελέτης [χημειοθεραπεία +/- χημειοακτινοθεραπεία] (%) (95 % CI) ***Τιμή p	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Μια αναλογία κινδύνου μικρότερη του 1 ευνοεί το συνδυασμό docetaxel + cisplatin + fluorouracil

*Μη προσαρμοσμένη δοκιμασία log-rank

**Μη προσαρμοσμένη δοκιμασία log-rank, χωρίς προσαρμογή για πολλαπλές

συγκρίσεις ***Δοκιμασία Chi-square, χωρίς προσαρμογή για πολλαπλές συγκρίσεις

NA: Δεν εφαρμόζεται

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της docetaxel έχει μελετηθεί σε ενήλικες καρκινοπαθείς μετά από χορήγηση 20-115 mg/m² κατά τη διάρκεια μελετών φάσης I. Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της docetaxel είναι ανεξάρτητα της δόσης και ακολουθούν ένα τριδιαμερισματικό φαρμακοκινητικό μοντέλο με χρόνους ημιζωής για τις φάσεις α, β και γ, 4 min, 36 min και 11,1 h, αντιστοίχως. Η βραδεία τελευταία φάση οφείλεται, εν μέρει, σε σχετικώς βραδεία εκροή της docetaxel από το περιφερικό διαμέρισμα. Μετά από τη χορήγηση δόσης 100 mg/m² με έγχυση μίας ώρας η μέση συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 3,7 µg/ml και η αντίστοιχη τιμή AUC 4,6 h.µg/ml. Οι μέσες τιμές για τη συνολική κάθαρση και τον όγκο κατανομής στη σταθεροποιημένη φάση (steady state) ήταν 21 l/h/m² και 113 l, αντιστοίχως. Η μεταβολή της συνολικής κάθαρσης, που οφείλεται σε ιδιοσυγκρασιακούς παράγοντες, ήταν περίπου 50%. Η docetaxel συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό μεγαλύτερο από 95%.

Μια μελέτη με ¹⁴C-docetaxel διεξήχθη σε τρεις καρκινοπαθείς. Η docetaxel απομακρύνθηκε, σε επτά ημέρες, τόσο με τα ούρα όσο και με τα κόπρανα, μέσω οξειδωτικού μεταβολισμού της ομάδας του τριτοταγούς βουτυλεστέρα στο κυτόχρωμα P450. Η απέκκριση από τα ούρα και τα κόπρανα ήταν περίπου 6% και 75% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας αντιστοίχως. Σχεδόν 80% της ραδιενέργειας που ανακτάται στα κόπρανα απεκκρίνεται κατά τη διάρκεια του πρώτου 48ωρου με τη μορφή ενός

κύριου και τριών δευτερευόντων ανενεργών μεταβολιτών καθώς και σε πολύ μικρές ποσότητες αμετάβλητου φαρμακευτικού προϊόντος.

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμών διεξήχθη με τη docetaxel σε 577 ασθενείς. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που υπολογίστηκαν με βάση το μοντέλο πλησίαζαν πολύ εκείνες που υπολογίστηκαν από τις μελέτες της φάσης Ι. Η φαρμακοκινητική της docetaxel δεν επηρεάστηκε από την ηλικία ή το φύλο του ασθενούς. Σε έναν μικρό αριθμό ασθενών ($n = 23$) τα δεδομένα των κλινικών εξετάσεων υποδηλώνουν μία ήπια ηπατική δυσλειτουργία (τιμές ALT, AST 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα σε συνδυασμό με τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα). Η ολική κάθαρση ήταν κατά μέσο όρο 27% χαμηλότερη (βλ. παράγραφο 4.2). Η κάθαρση της docetaxel δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με μικρή ή μέτρια κατακράτηση υγρών και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή κατακράτηση υγρών.

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό, η docetaxel δεν επηρεάζει την κάθαρση της doxorubicin και τα επίπεδα της doxorubicinol (μεταβολίτης της doxorubicin) στο πλάσμα. Οι φαρμακοκινητικές της docetaxel, της doxorubicin και της κυκλοφωσφαιμίδης δεν επηρεάζονται από τη συγχωρήγηση τους.

Μελέτη φάσης Ι με αντικείμενο την αξιολόγηση της επίδρασης της capecitabine στη φαρμακοκινητική της docetaxel και αντίστροφα, δεν έδειξε καμία επίδραση της capecitabine στη φαρμακοκινητική της docetaxel (C_{max} και AUC) και καμία επίδραση της docetaxel στη φαρμακοκινητική ενός από τους μεταβολίτες που σχετίζονται με την capecitabine, του 5'-DFUR.

Η κάθαρση της docetaxel κατά τη θεραπεία συνδυασμού με cisplatin ή carboplatin ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε με μονοθεραπεία. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της cisplatin που χορηγήθηκε αμέσως μετά την έγχυση docetaxel είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε με cisplatin ως μονοθεραπεία.

Η χορήγηση συνδυασμού docetaxel, cisplatin και 5-fluorouracil σε 12 ασθενείς με συμπαγείς όγκους δεν είχε επίδραση στην φαρμακοκινητική του κάθε φαρμακευτικού προϊόντος ξεχωριστά.

Η επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel μελετήθηκε σε 42 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε με την πρότυπη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή δεξαμεθαζόνης. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η καρκινογόνος δράση της docetaxel δεν έχει μελετηθεί.

Έχει δειχθεί ότι η docetaxel προκαλεί μεταλλάξεις στην *in vitro* δοκιμασία μικροπυρηνικών και χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε κύτταρα ΟΗΟ-K1 και στην *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία στο μυ. Εντούτοις, δεν προκάλεσε μεταλλάξεις στη δοκιμασία Ames ή στη δοκιμασία CHO/HGPRT γονιδιακής μετάλλαξης. Τα αποτελέσματα αυτά είναι συμβατά με τη φαρμακολογική δράση της docetaxel.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους όρχεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε τρωκτικά αποδεικνύουν ότι η docetaxel μπορεί να βλάψει την ανδρική γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διαλύτης:

Αιθανόλη, άνυδρη
Πολυσορβικό 80

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στο λήμμα 6.6.

Μην χρησιμοποιείτε εξοπλισμό ή συσκευές από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC). Το Docefrez δεν είναι συμβατό με εξοπλισμό ή συσκευές από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC).

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο
24 μήνες

Ανασυσταμένο διάλυμα

Το ανασυσταμένο διάλυμα περιέχει 24 mg/ml docetaxel και θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση είναι αποδεδειγμένη για 8 ώρες για το ανασυσταμένο διάλυμα, εφόσον φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεταξύ 2°C και 8°C ή μικρότερη από 25°C, και 4 ώρες για το τελικό διάλυμα προς έγχυση σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το ανασυσταμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση καθώς και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη αποκλειστικά του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία μεταξύ 2°C έως 8°C, εκτός και αν η ανασύσταση και περαιτέρω αραίωση έλαβαν χώρα σε ελεγχόμενες και αποδεδειγμένα άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στην αρχική του συσκευασία ώστε να προστατεύεται από το φως.

Για συνθήκες φύλαξης του ανασυσταμένου και αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Docefrez 20 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Φιαλίδιο κόνις:

5 ml άχρωμο φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με γκρίζο βρωμοβουτυλικό ελαστικό πάμα που σφραγίζεται από σκούρο πράσινο αποσπώμενο δακτύλιο ασφαλείας από αλουμίνιο.

Φιαλίδιο διαλύτη:

1 ml άχρωμο φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με γκρίζο βρωμοβουτυλικό ελαστικό πώμα που σφραγίζεται από σκούρο μπλε αποσπώμενο δακτύλιο ασφαλείας από αλουμίνιο.

Κάθε συσκευασία περιέχει:

- ένα φιαλίδιο μίας δόσης κόνις με 20 mg docetaxel (συν 22% υπερπλήρωση: 24,4 mg), και
- ένα φιαλίδιο μίας δόσης διαλύτη με 1 ml διαλύτη για το docefrez

Η υπερπλήρωση περιλαμβάνεται ώστε να διασφαλισθεί, μετά την αραίωση με όλο το περιεχόμενο του συνοδευτικού φιαλιδίου του διαλύτη, η ύπαρξη ελάχιστου εξαγωγίμου όγκου ανασυσταμένου πυκνού διαλύματος που περιέχει 20 mg ή 80 mg docetaxel.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η docetaxel είναι αντινεοπλασματικός παράγοντας και, όπως ισχύει και στην περίπτωση άλλων δυνητικά κυτταροτοξικών ουσιών, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την παρασκευή των διαλυμάτων με docetaxel. Θα πρέπει να ακολουθείται η κατάλληλη άσηπτη μέθοδος σε όλα τα στάδια.

Σε περίπτωση που η κόνις docetaxel, το ανασυσταμένο πυκνό διάλυμα ή το διάλυμα προς έγχυση έρθουν σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως και επιμελώς με σαπούνι και νερό την περιοχή. Σε περίπτωση που η κόνις Docetaxel, το ανασυσταμένο πυκνό διάλυμα ή το διάλυμα προς έγχυση έρθουν σε επαφή με τους βλεννογόνους, πλυθείτε αμέσως και επιμελώς με νερό.

Τόσο το ανασυσταμένο πυκνό διάλυμα όσο και το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να ελέγχονται οπτικά πριν τη χρήση. Εάν το διάλυμα περιέχει ίζημα θα πρέπει να απορρίπτεται.

Μην χρησιμοποιείτε εξοπλισμό ή συσκευές από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC). Το Docefrez δεν είναι συμβατό με εξοπλισμό ή συσκευές από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC).

Το Docefrez κόνις και διαλύτης για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Οδηγίες για ανασύσταση του πυκνού διαλύματος

Ενδέχεται να απαιτείται πάνω από ένα φιαλίδιο ώστε να επιτευχθεί η απαιτούμενη δόση για τον ασθενή. Για παράδειγμα, δόση 140 mg docetaxel απαιτεί μία συσκευασία 80 mg και τρεις συσκευασίες 20 mg. Αφήστε τον απαιτούμενο αριθμό φιαλιδίων κόνις Docefrez για 5 λεπτά ώστε να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μεταξύ 15 °C - 25 °C).

Χρησιμοποιείτε μία σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα για να αποσπάσετε ολόκληρο το περιεχόμενο του κατάλληλου αριθμού φιαλιδίων διαλύτη για το Docefrez και κατόπιν εγχύστε το περιεχόμενο της σύριγγας στα αντίστοιχα φιαλίδια κόνις Docefrez.

Ανακινήστε καλά ώστε να διαλυθεί πλήρως η κόνις (η κόνις θα διαλυθεί σε λιγότερο από 90 δευτερόλεπτα).

Το ανασυσταμένο διάλυμα περιέχει περίπου 24 mg/ml docetaxel και θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του.

Προετοιμασία του πυκνού διαλύματος για το διάλυμα έγχυσης

Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο περιέχει εξαγωγίμο όγκο περίπου 0,84 ml πυκνού διαλύματος, που αντιστοιχεί σε περίπου 20 mg docetaxel. Ο όγκος του πυκνού διαλύματος (24 mg/ml docetaxel) που αντιστοιχεί στην απαιτούμενη δόση (σε mg) για τον ασθενή θα πρέπει να αποσπασθεί (από τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων) με χρήση διαβαθμισμένων συρίγγων με προσαρμοσμένη βελόνα.

Εγχύστε αυτόν τον όγκο πυκνού διαλύματος σε περιέκτη ή φιάλη έγχυσης περιεκτικότητας 250 ml, που περιέχει είτε διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) ή διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση.

Εάν απαιτείται δόση μεγαλύτερη των 200 mg docetaxel, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσο έγχυσης μεγαλύτερου όγκου, ώστε η συγκέντρωση της docetaxel στο τελικό διάλυμα προς έγχυση να μην υπερβεί τα 0,74 mg/ml.

Αναμίξτε με το χέρι το διάλυμα που περιέχεται στον περιέκτη ή στη φιάλη έγχυσης, χρησιμοποιώντας περιστροφικές κινήσεις.

Μέθοδος χορήγησης

Το διάλυμα έγχυσης docetaxel θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 ωρών από την παρασκευή του και θα πρέπει να χορηγείται με άσηπτη μέθοδο ως έγχυση 1 ώρας σε θερμοκρασία δωματίου και συνθήκες κανονικού φωτισμού.

Απόρριψη

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή κάθε υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Ολλανδία

tel: +31-23-5685501

fax: +31-23-5685505

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/630/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Μαΐος 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣ

<{MM/EEEE}>

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

Λεπτομερείς πληροφορίες για το προϊόν διατίθενται στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Docefrez 80 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο μίας δόσης Docefrez 80 mg κόνις περιέχει 80 mg docetaxel (άνυδρης).
Μετά την ανασύσταση 1 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 24 mg docetaxel.

Έκδοχα: ο διαλύτης περιέχει 35,4% αιθανόλη (κατά βάρος).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Λευκή λυόφιλη κόνις.

Ο διαλύτης είναι ιξώδες, διαυγές και άχρωμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καρκίνος του μαστού

Το docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη ενδείκνυται για την επικουρική θεραπεία ασθενών με:

- εγχειρίσιμο και θετικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού
- εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού.

Για ασθενείς με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού, η συμπληρωματική θεραπεία θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία σύμφωνα με τα διεθνώς εδραιωμένα κριτήρια για την πρωτογενή θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού (βλ. παράγραφος 5.1).

Το docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού οι οποίες δεν έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο.

Το docetaxel ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού μετά την αποτυχία χημειοθεραπείας. Η προηγούμενη χημειοθεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει ανθρακυκλίνη ή αλκυλιωτικό παράγοντα.

Το docetaxel σε συνδυασμό με trastuzumab ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν το HER2 και οι οποίες δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο.

Το docetaxel σε συνδυασμό με capecitabine ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού μετά την αποτυχία κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Η προηγούμενη θεραπεία θα πρέπει να συμπεριελάμβανε μία ανθρακυκλίνη.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το docetaxel ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, μετά την αποτυχία προηγούμενης χημειοθεραπείας.

Το docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μη χειρουργήσιμο, τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο.

Καρκίνος του προστάτη

Το docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με ορμονοάντοχο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη.

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Το docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα στομάχου, συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο.

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

Το docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil ενδείκνυται για τη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών με τοπικά προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χρήση της docetaxel θα πρέπει να περιορίζεται σε μονάδες ειδικευμένες στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού εξειδικευμένου στη χρήση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 6.6).

Συνιστώμενη δόση

Σε καρκίνο του μαστού, σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σε καρκίνο του στομάχου και σε καρκίνο κεφαλής και τραχήλου μπορεί να χρησιμοποιηθεί η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία συνίσταται στην από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως 16 mg δεξαμεθαζόνης ημερησίως (π.χ. 8 mg δύο φορές την ημέρα) για 3 ημέρες, αρχίζοντας 1 ημέρα πριν από τη χορήγηση της docetaxel, εκτός εάν αυτό αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.4). Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας. Σε καρκίνο του προστάτη όπου γίνεται συνδυασμένη χρήση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, το προκαταρκτικό φαρμακευτικό σχήμα που συνιστάται είναι 8 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η docetaxel χορηγείται ως έγχυση 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες.

Καρκίνος του μαστού

Στη συμπληρωματική θεραπεία εγχειρίσιμου και θετικών ή αρνητικών λεμφαδένων καρκίνου του μαστού η συνιστώμενη δοσολογία docetaxel είναι 75 mg/m² χορηγούμενη 1 ώρα μετά από τη χορήγηση 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους (δοσολογικό σχήμα TAC) (βλ. επίσης «Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής»).

Για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού η συνιστώμενη δόση docetaxel χορηγούμενη ως μονοθεραπεία είναι 100 mg/m². Ως θεραπεία πρώτης γραμμής η docetaxel χορηγείται σε δόση 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin (50 mg/m²).

Σε συνδυασμό με trastuzumab η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 100 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες, με την trastuzumab χορηγούμενη εβδομαδιαίως. Στην πιλοτική μελέτη, η αρχική έγχυση docetaxel άρχισε την επόμενη ημέρα από την πρώτη δόση trastuzumab. Οι επόμενες δόσεις docetaxel χορηγήθηκαν αμέσως μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης trastuzumab, εφόσον η προηγούμενη

δόση trastuzumab είχε γίνει καλά ανεκτή. Για τη δόση και τη χορήγηση της trastuzumab, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Σε συνδυασμό με capecitabine, η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 75 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες, συνδυαζόμενη με 1250 mg/m² capecitabine δύο φορές ημερησίως (μέσα σε 30 λεπτά μετά από ένα γεύμα) για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από μία εβδομάδα διακοπής. Για τον υπολογισμό της δόσης capecitabine σύμφωνα με την επιφάνεια σώματος βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία προκειμένου να αντιμετωπιστούν για μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 75 mg/m² docetaxel ακολουθούμενο από 75 mg/m² cisplatin για 30-60 λεπτά. Για τη θεραπεία μετά από αποτυχία προηγούμενης χημειοθεραπείας που βασίζεται σε πλατίνα, η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m² ως μονοθεραπεία.

Καρκίνος του προστάτη

Η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m² docetaxel. 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης χορηγούνται από του στόματος, 2 φορές ημερησίως, συνεχώς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 75 mg/m² ως έγχυση 1 ώρας, που ακολουθείται από cisplatin 75 mg/m² ως έγχυση 1 έως 3 ωρών (και τα δύο την πρώτη ημέρα), που ακολουθούνται από 5-fluorouracil 750 mg/m² ημερησίως που χορηγούνται ως 24ωρη συνεχής έγχυση για 5 ημέρες, ξεκινώντας από την αρχή της έγχυσης cisplatin. Η αγωγή επαναλαμβάνεται κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική αγωγή με αντιεμετικά και κατάλληλη ενυδάτωση για τη χορήγηση cisplatin. Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας (βλ. επίσης Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής).

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική αγωγή με αντιεμετικά και κατάλληλη ενυδάτωση (πριν από τη χορήγηση cisplatin και μετά από αυτή). Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας. Όλοι οι ασθενείς που είναι στο σκέλος της docetaxel και στις δύο μελέτες, TAX 323 και TAX 324, έλαβαν προληπτικά αντιβιοτικά.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)

Για τη θεραπεία εισαγωγής του ανεγχείρητου τοπικά προχωρημένου πλακώδους καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου (SCCHN), η συνιστώμενη δόση της docetaxel είναι 75 mg/m² ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας ακολουθούμενη από cisplatin 75 mg/m² εντός 1 ώρας, κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από 5-fluorouracil ως μία συνεχής έγχυση 750 mg/m² την ημέρα για πέντε ημέρες. Αυτό το σχήμα χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας. Έπειτα από τη χημειοθεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ακτινοθεραπεία.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)

Για τη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με τοπικά προχωρημένο (πρακτικά ανεγχείρητο, χαμηλής πιθανότητας ίαση μέσω εγχείρησης και στόχευση διατήρησης του οργάνου) πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN), η συνιστώμενη δόση της docetaxel είναι 75 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από cisplatin 100 mg/m² χορηγούμενη με έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες, ακολουθούμενη από 5-fluorouracil ως συνεχής έγχυση 1000 mg/m² ημερησίως από την 1η έως την 4η ημέρα. Αυτό το σχήμα χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Μετά από τη χημειοθεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν χημειοακτινοθεραπεία.

Σχετικά με τις ρυθμίσεις της δόσης της cisplatin και της 5-fluorouracil, βλέπε την αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής

Γενικά

Η docetaxel πρέπει να χορηγείται όταν ο αρχικός αριθμός των ουδετεροφίλων είναι $\geq$ των 1500/mm³. Σε ασθενείς οι οποίες κατά τη θεραπεία με docetaxel παρουσίασαν είτε εμπύρετη ουδετεροπενία, αριθμό ουδετεροφίλων < 500 κύτταρα/mm³ για περισσότερο από μία εβδομάδα, είτε βαριές ή αθροιστικές δερματικές αντιδράσεις ή βαριά περιφερική νευροπάθεια η δόση της docetaxel θα πρέπει να μειώνεται από

100 mg/m² σε 75 mg/m² ή/και από 75 σε 60 mg/m². Εάν ένας ασθενής συνεχίζει να παρουσιάζει τις αντιδράσεις αυτές κατά τη χορήγηση 60 mg/m² η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Συμπληρωματική θεραπεία καρκίνου του μαστού

Το ενδεχόμενο χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF θα πρέπει να εξετάζεται στις ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία με docetaxel, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (TAC) για καρκίνο του μαστού. Στις ασθενείς οι οποίες παρουσιάζουν εμπύρετη ουδετεροπενία ή/και ουδετεροπενική λοίμωξη θα πρέπει να μειωθεί η δόση docetaxel που λαμβάνουν στα 60 mg/m² σε όλους τους επόμενους κύκλους (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Στις ασθενείς που παρουσιάζεται στοματίτιδα 3ου ή 4ου βαθμού πρέπει να μειώνεται η δόση στα 60 mg/m².

Σε συνδυασμό με cisplatin

Σε ασθενείς στους οποίους αρχικά η δόση ήταν 75 mg/m² docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και των οποίων οι κατώτερες τιμές των αιμοπεταλίων κατά τον προηγούμενο κύκλο της θεραπείας είναι < 25.000 κύτταρα/mm³ ή σε ασθενείς που παρουσιάζουν εμπύρετη ουδετεροπενία ή σε ασθενείς με βαριά, μη αιματολογική τοξικότητα, η δόση της docetaxel στους επόμενους κύκλους πρέπει να μειωθεί σε 65 mg/m². Σχετικά με την τροποποίηση της δόσης της cisplatin, ανατρέξτε στην αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Σε συνδυασμό με capecitabine

- Για τις τροποποιήσεις της δόσης, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine.
- Για ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν την πρώτη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 2 η οποία επιμένει κατά την επόμενη αγωγή με docetaxel/capecitabine, η αγωγή πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η τοξικότητα να μειωθεί σε βαθμού 0-1 και να συνεχιστεί με χορήγηση του 100% της αρχικής δόσης.
- Για ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν τη δεύτερη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 2 ή την πρώτη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 3, οποιαδήποτε χρονική περίοδο κατά τη διάρκεια του θεραπευτικού κύκλου, η θεραπεία πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η τοξικότητα να υποχωρήσει σε βαθμού 0-1, οπότε και θα πρέπει να επαναληφθεί η θεραπεία με 55 mg/m² docetaxel.
- Για κάθε επακόλουθη εμφάνιση τοξικότητας ή για κάθε τοξικότητα βαθμού 4, η δόση της docetaxel θα πρέπει να διακοπεί.

Για τις τροποποιήσεις της δόσης της trastuzumab, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

Εάν παρουσιαστεί επεισόδιο εμπύρετης ουδετεροπενίας, παρατεταμένης ουδετεροπενίας ή ουδετεροπενικής λοίμωξης ανεξάρτητα από τη χρήση G-CSF, η δόση της docetaxel θα πρέπει να ελαττωθεί από 75 mg/m² σε 60 mg/m². Εάν παρουσιαστούν επακόλουθα επεισόδια επιπλεγμένης ουδετεροπενίας η δόση της docetaxel θα πρέπει να μειωθεί από 60 mg/m² σε 45 mg/m². Σε περίπτωση θρομβοπενίας σταδίου 4 η δόση docetaxel θα πρέπει να ελαττωθεί από 75 σε 60 mg/m². Δεν θα πρέπει να επαναχορηγούνται σε ασθενείς επακόλουθοι κύκλοι docetaxel μέχρις ότου τα ουδετερόφιλα επανέλθουν σε επίπεδο > 1500 κύτταρα/mm³ και τα αιμοπετάλια επανέλθουν στο επίπεδο των > 100.000 κύτταρα/mm³. Διακόψτε τη θεραπεία εάν αυτές οι τοξικότητες εμμένουν (βλ. Παράγραφο 4.4).

Συνιστώμενες δοσολογικές τροποποιήσεις για τοξικότητες σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (5-FU):

Τοξικότητα	Τροποποίηση δόσης
Διάρροια βαθμού 3	Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: στη συνέχεια μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%.
Διάρροια βαθμού 4	Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης docetaxel και 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: διακοπή αγωγής.
Στοματίτιδα/βλεννογονίτιδα βαθμού 3	Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: διακοπή μόνο της 5-FU, σε όλους τους επακόλουθους κύκλους. Τρίτο επεισόδιο: μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%.
Στοματίτιδα/βλεννογονίτιδα βαθμού 4	Πρώτο επεισόδιο: διακοπή μόνο της 5-FU, σε όλους τους επακόλουθους κύκλους. Δεύτερο επεισόδιο: μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%.

Για τις προσαρμογές της δόσης στη cisplatin και στην 5-fluorouracil, βλ. την αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Στις πιλοτικές μελέτες SCCHN σε ασθενείς, οι οποίοι εμφάνιζαν επιπλεγμένη ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένων παρατεταμένης ουδετεροπενίας, εμπύρετης ουδετεροπενίας ή λοίμωξης), υπήρχε σύσταση για τη χρήση G-CSF για την παροχή προφυλακτικής κάλυψης (π.χ. ημέρα 6-15) σε όλους τους επακόλουθους κύκλους.

Ειδικές κατηγορίες πληθυσμών:

Ασθενείς με ηπατική βλάβη

Με βάση φαρμακοκινητικά δεδομένα για τη docetaxel ως μονοθεραπεία 100 mg/m², σε ασθενείς με αύξηση τόσο στις τιμές των τρανσαμινασών (ALT και/ή AST) 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα (ULN) όσο και στις τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, η προτεινόμενη δοσολογία της docetaxel είναι 75 mg/m² (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης στο πλάσμα > ULN και/ή τιμές ALT και AST 3,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης 6 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για μείωση της δόσεως και η docetaxel δεν πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι απολύτως ενδεικνύμενο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική βλάβη που έλαβαν θεραπεία docetaxel σε συνδυασμό.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil για τη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου, η πιλοτική κλινική μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ALT και/ή AST > 1,5 x ULN σε συνδυασμό με αλκαλική φωσφατάση > 2,5 x ULN, και χολερυθρίνη > 1 x ULN. Για αυτούς τους ασθενείς, δεν μπορεί να συστηθεί μείωση της δόσης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η docetaxel εκτός εάν ενδείκνυται αυστηρώς. Δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό στις άλλες ενδείξεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του docetaxel στο ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα σε παιδιά ηλικίας από 1 μηνός έως κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμη εδραιωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του docetaxel στον παιδιατρικό πληθυσμό στις ενδείξεις του καρκίνου του μαστού, του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, του καρκίνου του προστάτη, του γαστρικού καρκινώματος και του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, εξαιρουμένου του λιγότερο διαφοροποιημένου ρινοφαρυγγικού καρκινώματος τύπου II και III.

Ηλικιωμένοι

Με βάση μία φαρμακοκινητική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, δεν προκύπτει η ανάγκη ειδικών οδηγιών για τη χρήση της docetaxel σε υπερηλίκους.

Κατά τον συνδυασμό με capecitabine, σε ασθενείς 60 ετών και άνω, συνιστάται μείωση της αρχικής δόσης της capecitabine στο 75% (βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Η docetaxel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με αρχικό αριθμό ουδετεροφίλων $<1500/\text{mm}^3$.

Η docetaxel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Επίσης ισχύουν οι αντενδείξεις των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, όταν αυτά συνδυάζονται με docetaxel.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε καρκίνο του μαστού και σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή η οποία συνίσταται στην από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως 16 mg DEXAMETHASONE ημερησίως (δηλ. 8 mg BID), για 3 ημέρες αρχίζοντας 1 ημέρα πριν από τη χορήγηση της docetaxel, εκτός αν αυτό αντενδείκνυται, δύναται να περιορίσει την κατακράτηση υγρών και τη σοβαρότητα αυτής, καθώς επίσης και τη σοβαρότητα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Σε καρκίνο του προστάτη η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή είναι 8 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.2).

Αιματολογία

Η ουδετεροπενία είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της docetaxel. Ο αριθμός των ουδετεροφίλων πέφτει στις κατώτερες τιμές (ναδίρ) κατά μέσον όρο την έβδομη ημέρα μετά τη χορήγηση της docetaxel, όμως αυτό το διάστημα μπορεί να είναι μικρότερο σε ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί εντατική θεραπευτική αγωγή. Κατά τη διάρκεια της αγωγής με docetaxel πρέπει να διεξάγεται συχνά πλήρης αιματολογικός έλεγχος. Η docetaxel θα πρέπει να επαναχορηγείται στους ασθενείς όταν ο αριθμός των ουδετεροφίλων επανέλθει σε ένα επίπεδο $\geq 1500/\text{mm}^3$ (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε περίπτωση σοβαρής ουδετεροπενίας (< 500 ουδετερόφιλα/ mm^3 για επτά ή περισσότερες ημέρες) κατά την πορεία μίας συνεδρίας με docetaxel, συνιστάται μείωση της δοσολογίας για τους επόμενους κύκλους θεραπείας ή η χρήση κατάλληλης συμπτωματικής αγωγής για την αντιμετώπισή της (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (TCF), εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε χαμηλότερα ποσοστά όταν οι ασθενείς λάμβαναν προληπτικά G-CSF. Ασθενείς υπό αγωγή με TCF θα πρέπει να λαμβάνουν προληπτικά G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος επιπλεγμένης ουδετεροπενίας (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη). Ασθενείς που λαμβάνουν TCF θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (TAC), εμπύρετη ουδετεροπενία ή/και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκαν σε χαμηλότερα ποσοστά όταν οι ασθενείς λάμβαναν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF. Το ενδεχόμενο χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν

συμπληρωματική θεραπεία με TAC για τον καρκίνο του μαστού προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος επιπλεγμένης ουδετεροπενίας (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη). Ασθενείς που λαμβάνουν TAC θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την πιθανότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας ιδιαίτερος κατά τη διάρκεια της πρώτης και της δεύτερης έγχυσης. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να παρατηρηθούν μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της χορήγησης της docetaxel, συνεπώς θα πρέπει να είναι διαθέσιμα τα απαραίτητα μέσα για την αντιμετώπιση υπότασης και βρογχόσπασμου. Στην περίπτωση εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας, τα ήπια συμπτώματα, όπως έξαψη ή εντοπισμένες δερματικές αντιδράσεις, δεν απαιτούν διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, σοβαρές αντιδράσεις όπως σοβαρή υπόταση, βρογχόσπασμος ή γενικευμένο εξάνθημα/ερύθημα, απαιτούν άμεση διακοπή της χορήγησης της docetaxel και κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Ασθενείς που έχουν παρουσιάσει σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας δεν θα πρέπει να υποβληθούν ξανά σε αγωγή με docetaxel.

Δερματικές αντιδράσεις

Παρατηρήθηκε εντοπισμένο δερματικό ερύθημα των άκρων (παλάμες των χεριών και πέλματα των ποδιών) με οίδημα ακολουθούμενο από απολέπιση. Αναφέρθηκαν σοβαρά συμπτώματα, όπως εξανθήματα ακολουθούμενα από απολέπιση, τα οποία οδήγησαν σε προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της αγωγής με docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κατακράτηση υγρών

Ασθενείς με σοβαρή κατακράτηση υγρών όπως υπεζωκοτική συλλογή (πλευριτικό εξίδρωμα ή διίδρωμα), περικαρδιακή συλλογή (εξίδρωμα ή διίδρωμα) και ασκίτη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς που τους έχουν χορηγηθεί 100 mg/m² docetaxel ως μονοθεραπεία και έχουν τιμές τρανσαμινασών (ALT και/ή AST) 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και ταυτοχρόνως εμφανίζουν τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα (ULN), υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως θάνατοι λόγω τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας και γαστρεντερικής αιμορραγίας που μπορεί να είναι θανατηφόρα, εμπύρετης ουδετεροπενίας, λοιμώξεων, θρομβοπενίας, στοματίτιδας και εξασθένησης. Συνεπώς, η προτεινόμενη δοσολογία της docetaxel σε ασθενείς με υψηλές τιμές στις εξετάσεις που διεξάγονται για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας (LFTs) είναι 75 mg/m² και αυτές οι εξετάσεις (LFTs) πρέπει να διεξάγονται στην αρχή της θεραπείας και πριν την έναρξη κάθε κύκλου (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με υψηλές τιμές χολερυθρίνης στο πλάσμα και/ή τιμές ALT και AST 3,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και οι οποίοι ταυτοχρόνως εμφανίζουν τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 6 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για μείωση της δόσεως και η docetaxel δεν θα πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι απολύτως ενδεικνύμενο.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-Fluorouracil για τη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου, η πιλοτική κλινική μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ALT και/ή AST > 1,5 x ULN σε συνδυασμό με αλκαλική φωσφατάση > 2,5 x ULN, και χολερυθρίνη > 1 x ULN. Για αυτούς τους ασθενείς, δεν μπορεί να συστηθεί μείωση της δόσης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το docetaxel εκτός εάν ενδείκνυται αυστηρώς.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική βλάβη που έλαβαν θεραπεία docetaxel σε συνδυασμό στις άλλες ενδείξεις.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας που έλαβαν θεραπεία docetaxel.

Νευρικό

Η ανάπτυξη σοβαρής περιφερικής νευροτοξικότητας απαιτεί μείωση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Καρδιοτοξικότητα

Καρδιακή ανεπάρκεια έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν docetaxel σε συνδυασμό με trastuzumab, ιδιαίτερα μετά από χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη (doxorubicin ή epirubicin). Αυτή μπορεί να είναι μέτρια έως σοβαρή και έχει σχετιστεί με θάνατο (βλ. παράγραφο 4.8).

Όταν οι ασθενείς είναι υποψήφιοι για θεραπεία με docetaxel σε συνδυασμό με trastuzumab θα πρέπει να υποβάλλονται σε αρχική αξιολόγηση της καρδιάς. Η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται περαιτέρω κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. κάθε τρεις μήνες), προκειμένου να βοηθήσει στην αναγνώριση των ασθενών που αναπτύσσουν καρδιακή δυσλειτουργία. Για περισσότερες λεπτομέρειες, ανατρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Άλλες προειδοποιήσεις

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μέτρα αντισύλληψης θα πρέπει να λαμβάνονται από άνδρες και γυναίκες, ενώ κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας μέτρα αντισύλληψης θα πρέπει να λαμβάνονται από τους άνδρες (βλ. παράγραφο 4.6).

Επιπρόσθετες προφυλάξεις ως προς τη χρήση σε συμπληρωματική θεραπεία καρκίνου του μαστού Επιπεπλεγμένη ουδετεροπενία

Σε ασθενείς οι οποίες παρουσιάζουν επιπεπλεγμένη ουδετεροπενία (παρατεταμένη ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία ή λοίμωξη) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η χρήση G-CSF και η μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Γαστρεντερικές αντιδράσεις

Συμπτώματα όπως πρώιμο κοιλιακό άλγος και ευαισθησία, πυρετός, διάρροια με ή χωρίς ουδετεροπενία μπορεί να είναι πρώιμες εκδηλώσεις σοβαρής τοξικότητας από το γαστρεντερικό και πρέπει να εκτιμώνται και να αντιμετωπίζονται άμεσα.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και κατά την περίοδο παρακολούθησης.

Λευχαιμία

Σε ασθενείς που λαμβάνουν docetaxel, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (TAC), ο κίνδυνος εμφάνισης όνιμης μυελοδυσπλασίας ή μυελογενούς λευχαιμίας απαιτεί αιματολογική παρακολούθηση.

Ασθενείς με λεμφαδένες 4+

Κατά την πρόωμη ανάλυση η σχέση όφελους/κινδύνου για το TAC σε ασθενείς με λεμφαδένες 4+ δεν έχει καθοριστεί τελείως (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με τη χρήση της docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών.

Σε μια μελέτη για καρκίνο του προστάτη, από τους 333 ασθενείς στους οποίους χορηγήτο docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, οι 209 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι και οι 68 ασθενείς ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών. Στους ασθενείς στους οποίους χορηγήτο η docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, η επίπτωση αλλοίωσης των νυχιών που σχετίζεται με τη θεραπεία εμφανίστηκε σε ποσοστό $\geq 10\%$ των ασθενών που ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι έναντι των νεότερων ασθενών. Η επίπτωση πυρετού, διάρροιας, ανορεξίας και περιφερικού οιδήματος που σχετίζεται με τη θεραπεία εμφανίστηκε σε ποσοστό $\geq 10\%$ των ασθενών που ήταν ηλικίας 75 ετών ή και μεγαλύτεροι έναντι εκείνων που ήταν ηλικίας μικρότερης των 65 ετών.

Μεταξύ των 300 (221 ασθενείς από τη μελέτη φάσης III και 79 ασθενείς από τη μελέτη φάσης II) ασθενών υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil στη μελέτη για τον καρκίνο του στομάχου, 74 ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι και 4 ασθενείς ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Η επίπτωση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μεγαλύτερη στους ηλικιωμένους ασθενείς σε

σύγκριση με τους νεότερους. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών (όλοι οι βαθμοί): λήθαργος, στοματίτιδα, ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε ποσοστά $\geq 10\%$, υψηλότερα σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερους σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς υπό αγωγή με TCF θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Αιθανόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μικρές ποσότητες αιθανόλης (αλκοόλ), μικρότερες από 100 mg ανά δόση.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι ο μεταβολισμός της docetaxel μπορεί να τροποποιηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών οι οποίες επάγουν, αναστέλλουν ή μεταβολίζονται (και επομένως μπορεί να προκαλέσουν ανταγωνιστική αναστολή του ενζύμου) από το κυτόχρωμα P450-3A όπως ciclosporine, terfenadine, ketoconazole, erythromycin και troleandomycin. Κατά συνέπεια, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συγχορήγηση της docetaxel με τα προαναφερθέντα φαρμακευτικά προϊόντα, διότι υπάρχει πιθανότητα σημαντικής αλληλεπίδρασης.

Η docetaxel συνδέεται ισχυρώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ($> 95\%$). Αν και η πιθανότητα *in vivo* αλληλεπίδρασης της docetaxel με ταυτόχρονα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς, *in vitro* μελέτες αλληλεπίδρασης της docetaxel με παράγοντες που συνδέονται ισχυρά με τις πρωτεΐνες, όπως erythromycin, diphenhydramine, propranolol, propafenone, phenytoin, salicylate, sulfamethoxazole και sodium valproate, έδειξαν ότι δεν επηρεάζουν την πρωτεϊνική σύνδεση της docetaxel. Επιπροσθέτως, η dexamethasone δεν επηρεάζει την πρωτεϊνική σύνδεση της docetaxel. Η docetaxel δεν επηρεάζει την πρωτεϊνική σύνδεση της διγλιτοξίνης.

Οι φαρμακοκινητικές της docetaxel, της doxorubicin και της κυκλοφωσφαμίδης δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση τους. Περιορισμένα δεδομένα από μια μη ελεγχόμενη μελέτη ήταν ενδεικτικά μιας αλληλεπίδρασης μεταξύ της docetaxel και της carboplatin. Κατά τον συνδυασμό με docetaxel, η κάθαρση της carboplatin ήταν κατά 50% περίπου υψηλότερη συγκρινόμενη με τις τιμές που είχαν αναφερθεί κατά τη μονοθεραπεία με carboplatin.

Η φαρμακοκινητική της docetaxel σε παρουσία πρεδνιζόνης μελετήθηκε σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Η docetaxel μεταβολίζεται από το CYP3A4 ενώ η πρεδνιζόνη είναι γνωστό ότι επάγει το CYP3A4. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel.

Η docetaxel πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. αναστολείς της πρωτεάσης, όπως ριτοναβίρη, αντιμυκητιασικά των αζολών, όπως κετοконаζόλη ή ιτρακοναζόλη). Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων που διεξήχθη σε ασθενείς, οι οποίοι ελάμβαναν κετοконаζόλη και docetaxel φάνηκε ότι η κάθαρση της docetaxel μειώθηκε στο μισό από την κετοконаζόλη, ενδεχομένως λόγω του ότι το CYP3A4 συμμετέχει στην κύρια (μόνη) μεταβολική οδό της docetaxel. Μπορεί να παρουσιαστεί μειωμένη ανοχή της docetaxel, ακόμη και σε μικρότερες δόσεις.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με την docetaxel σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια έδειξαν ότι η docetaxel είναι εμβρυοτοξική, καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης, και μειώνει τη γονιμότητα στους αρουραίους. Όπως και άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα έτσι και η docetaxel μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο έμβρυο όταν χορηγηθεί σε εγκύους. Κατά συνέπεια, η docetaxel δεν πρέπει να χορηγείται στην περίοδο της εγκυμοσύνης, εκτός αν επιβάλλεται.

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης/γυναίκες σε αντισύλληψη:

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε ηλικία τεκνοποίησης και λαμβάνουν docetaxel πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες και να ειδοποιούν εγκαίρως τον ιατρό τους σε περίπτωση που αυτό συμβεί.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης.

Σύμφωνα με μη κλινικές μελέτες, το docetaxel έχει γονιδιατοξικές παρενέργειες και ενδέχεται να επηρεάσει αρνητικά την ανδρική γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Κατά συνέπεια, συνιστάται οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με docetaxel να μην τεκνοποιήσουν για διάστημα μέχρι και 6 μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, και να συμβουλευτούν κάποιον ειδικό για τη διατήρηση του σπέρματός τους πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Γαλουχία:

Η docetaxel είναι μία λιπόφιλη ουσία αλλά δεν είναι γνωστό κατά πόσο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο νεογνό, ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με docetaxel.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που θεωρήθηκαν ότι είναι πιθανό ή δυνατό να συνδέονται με τη χορήγηση της docetaxel συλλέχθηκαν από:

- 1312 και 121 ασθενείς που έλαβαν 100 mg/m² και 75 mg/m² docetaxel ως μονοθεραπεία, αντίστοιχα.
- 258 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin.
- 406 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin.
- 92 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με την docetaxel σε συνδυασμό με την trastuzumab.
- 255 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με capecitabine.
- 332 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη (παρουσιάζονται οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).
- 1276 ασθενείς (744 και 532 από την TAX 316 και την GEICAM 9805 αντίστοιχα) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (παρουσιάζονται οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).
- 300 ασθενείς με αδеноκαρκίνωμα στομάχου (221 ασθενείς από τη μελέτη φάσης III και 79 ασθενείς από τη μελέτη φάσης II) που λάμβαναν docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (εμφανίστηκαν κλινικά σημαντικές σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες).
- 174 και 251 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (παρουσιάζονται οι κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).

Αυτές οι αντιδράσεις περιγράφονται εφαρμόζοντας τα Κριτήρια Συνήθους Τοξικότητας του National Institute of Canada (NCI) (βαθμός 3 = G3, βαθμός 3-4 = G3/4, βαθμός 4 = G4), την ορολογία COSTART και MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν βάσει των διαθέσιμων δεδομένων). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις της docetaxel μόνο είναι: ουδετεροπενία [η οποία ήταν αντιστρεπτή και μη αθροιστική· Ο μέσος χρόνος για την πτώση στην ελάχιστη τιμή ήταν 7

ημέρες και η μέση διάρκεια της σοβαρής ουδετεροπενίας (< 500 ουδετερόφιλα/η³) ήταν 7 ημέρες.], αναιμία, αλωπεκία, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, διάρροια και εξασθένιση. Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της docetaxel μπορεί να αυξηθεί όταν η docetaxel χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Για το συνδυασμό με την trastuzumab παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες (όλοι οι βαθμοί) που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 10\%$. Παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (40% έναντι 31%) και ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 4 (34% έναντι 23%) στο σκέλος του συνδυασμού με την trastuzumab συγκρινόμενο με την docetaxel ως μονοθεραπεία.

Για το συνδυασμό με capecitabine, παρουσιάζονται οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή ($\geq 5\%$) και αναφέρθηκαν σε μία μελέτη φάσης III σε ασθενείς με καρκίνο μαστού στις οποίες είχε αποτύχει η θεραπεία με ανθρακυκλίνη (βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine).

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται συχνά με docetaxel:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν γενικά εμφανιστεί λίγα λεπτά μετά την έναρξη της έγχυσης της docetaxel ενώ συνήθως ήταν ήπιες έως μέτριες. Τα συχνότερα αναφερθέντα συμπτώματα είναι εξάνθημα, εξάνθημα με ή χωρίς κνησμό, σφίξιμο στο στήθος, οσφυαλγία, δύσπνοια και φαρμακευτικός πυρετός ή ρίγη. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις χαρακτηρίστηκαν από υπόταση και/ή βρογχόσπασμο ή γενικευμένο εξάνθημα/ερύθημα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η εμφάνιση σοβαρής περιφερικής νευροτοξικότητας απαιτεί ελάττωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Ήπια έως μέτρια νευροαισθητικά σημεία που χαρακτηρίζονται από παραισθησία, δυσαισθησία ή άλγος συμπεριλαμβανομένου αισθήματος καύσου. Νευροκινητικά φαινόμενα που χαρακτηρίζονται κυρίως από αδυναμία.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Αναστρέψιμες δερματικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν και χαρακτηρίστηκαν γενικά ως ήπιες ή μέτριες. Αντιδράσεις χαρακτηριζόμενες από εξάνθημα στο οποίο συμπεριλαμβάνονται εντοπισμένα εξανθήματα κυρίως στα πόδια και στα χέρια (συμπεριλαμβανομένου σοβαρού συνδρόμου στα χέρια και στα πόδια), όπως επίσης και στους βραχίονες, το πρόσωπο ή το θώρακα και συχνά συνοδεύονται από κνησμό. Γενικά τα εξανθήματα εμφανίζονται εντός μιας εβδομάδας από την έγχυση docetaxel. Λιγότερο συχνά αναφέρθηκαν σοβαρά συμπτώματα, όπως εξανθήματα ακολουθούμενα από απολέπιση, τα οποία σπανίως οδήγησαν σε προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της αγωγής με docetaxel (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Σοβαρές διαταραχές στα νύχια που χαρακτηρίζονται από υπόχρωση ή υπέρχρωση και ορισμένες φορές από άλγος και ονυχόλυση.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Οι τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης ήταν γενικά ήπιες και συμπεριείχαν υπέρχρωση, φλεγμονή, ερυθρότητα ή ξηρότητα του δέρματος, φλεβίτιδα ή εξαγγείωση και φλεβική εξοίδηση. Έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών συμπεριλαμβανομένων συμβαμάτων όπως περιφερικό οίδημα και λιγότερο συχνά υπεζωκοτική συλλογή, περικαρδιακή συλλογή, ασκίτης και αύξηση βάρους. Το περιφερικό οίδημα συνήθως αρχίζει από τα κάτω άκρα και μπορεί να γενικευθεί μαζί με αύξηση βάρους 3 κιλών ή παραπάνω. Η κατακράτηση υγρών είναι αθροιστική όσον αφορά τη συχνότητα και τη σοβαρότητα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Docetaxel 100 mg/m² ως μονοθεραπεία

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις (G3/4: 5,7%, συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας και της πνευμονίας, θανατηφόρες στο 1,7% των περιπτώσεων)	Λοίμωξη σχετιζόμενη με G4 ουδετεροπενία (G3/4: 4,6%)	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G4: 76,4%), Αναιμία (G3/4: 8,9%), Εμπύρετη ουδετεροπενία	Θρομβοπενία (G4: 0,2%)	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία (G3/4: 5,3%)		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3: 4,1%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 4%), Δυσγευσία (σοβαρή: 0,07%)		
Καρδιακές διαταραχές		Αρρυθμία (G3/4: 0,7%)	Καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση, Υπέρταση, Αιμορραγία	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια (σοβαρή: 2,7%)		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Στοματίτιδα (G3/4: 5,3%), Διάρροια (G3/4: 4%), Ναυτία (G3/4: 4%), Έμετος (G3/4: 3%)	Δυσκοιλιότητα (σοβαρή: 0,2%), Κοιλιακό άλγος (σοβαρό: 1%), Αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα (σοβαρή: 0,3%)	Οισοφαγίτιδα (σοβαρή: 0,4%)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, Δερματικές αντιδράσεις (G3/4: 5,9%), Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 2,6%)		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία (σοβαρή: 1,4%)	Αρθραλγία	

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 6,5%), Εξασθένιση (σοβαρή: 11,2%), Άλγος	Αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης, Θωρακικό άλγος που δεν σχετίζεται με την καρδιά (σοβαρό: 0,4%)	
Έρευνες		G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος ($< 5\%$), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος ($< 4\%$), G3/4 Αύξηση της AST ($< 3\%$), G3/4 Αύξηση της ALT ($< 2\%$)	

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: Αιμορραγικά επεισόδια συνδεδεμένα με βαθμού 3/4 θρομβοπενία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Δεδομένα αναστρέψιμότητας είναι διαθέσιμα για το 35,3% των ασθενών που ανέπτυξαν νευροτοξικότητα μετά τη χορήγηση μονοθεραπείας docetaxel 100 mg/m². Αυτά τα περιστατικά αναστράφηκαν αυτομάτως εντός 3 μηνών.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ σπάνιες: μία περίπτωση αλωπεκίας η οποία δεν ήταν αναστρέψιμη στο τέλος της μελέτης. Το 73% των δερματικών αντιδράσεων ήταν αναστρέψιμες μέσα σε 21 ημέρες.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Η μέση αθροιστική δόση έως τη διακοπή της θεραπείας ήταν πάνω από 1000 mg/m² και ο μέσος χρόνος έως την αναστροφή της κατακράτησης υγρών ήταν 16,4 εβδομάδες (εύρος 0 έως 42 εβδομάδες). Η έναρξη μέτριας και σοβαρής κατακράτησης υγρών καθυστερεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προκαταρκτική αγωγή (μέση αθροιστική δόση: 818,9 mg/m²) σε σύγκριση με ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε προκαταρκτική αγωγή (μέση αθροιστική δόση: 489,7 mg/m²). Εντούτοις, έχει αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια των πρώτων κύκλων της θεραπείας.

Docetaxel 75 mg/m² ως μονοθεραπεία

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις (G3/4: 5%)	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G4: 54,2%), Αναιμία (G3/4: 10,8%), Θρομβοπενία (G4: 1,7%)	Εμπύρετη ουδετεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (όχι σοβαρή)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 0,8%)	Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 2,5%)
Καρδιακές διαταραχές		Αρρυθμία (όχι σοβαρή)
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία (G3/4: 3,3%), Στοματίτιδα (G3/4: 1,7%), Έμετος (G3/4: 0,8%), Διάρροια (G3/4: 1,7%)	Δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, Δερματικές αντιδράσεις (G3/4: 0,8%)	Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,8%)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση (σοβαρή: 12,4%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,8%), Άλγος	
Έρευνες		G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (< 2%)

Docetaxel 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (G3/4: 7,8%)		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G4: 91,7%), Αναιμία (G3/4: 9,4%), Εμπύρετη ουδετεροπενία, Θρομβοπενία (G4: 0,8%)		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (G3/4: 1,2%)	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3: 0,4%)	Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0,4%)	
Καρδιακές διαταραχές		Καρδιακή ανεπάρκεια, Αρρυθμία (όχι σοβαρή)	
Αγγειακές διαταραχές			Υπόταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία (G3/4: 5%), Στοματίτιδα (G3/4: 7,8%), Διάρροια (G3/4: 6,2%), Έμετος (G3/4: 5%), Δυσκοιλιότητα		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,4%), Δερματικές αντιδράσεις (όχι σοβαρές)		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση (σοβαρή: 8,1%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 1,2%), Αλγος	Αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης	
Έρευνες		G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (< 2,5%), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (< 2,5%)	G3/4 Αύξηση της AST (< 1%), G3/4 Αύξηση της ALT (< 1%)

Docetaxel 100 mg/m² σε συνδυασμό με trastuzumab

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G3/4: 32%), Εμπύρετη ουδετεροπενία (συμπεριλαμβάνεται η ουδετεροπενία που σχετίζεται με τον πυρετό και τη χρήση αντιβιοτικών) ή ουδετεροπενική σηψαιμία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Παραίσθησία, κεφαλαλγία, δυσγευσία, υπαίσθησία	
Οφθαλμικές διαταραχές	Δακρύρροια αυξημένη, επιπεφυκίτιδα	
Καρδιακές διαταραχές		Καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές	Λεμφοίδημα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Επίσταξη, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, ρινοφαρυγγίτιδα, δύσπνοια, βήχας, ρινόρροια	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, ερύθημα, εξάνθημα, διαταραχές των ονύχων	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία, αρθραλγία, άλγος στα άκρα, οστικός πόνος, οσφυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση, περιφερικό οίδημα, πυρετός, κόπωση, φλεγμονή βλεννογόνου, άλγος, νόσος ομοιάζουσα με γρίπη, θωρακικό άλγος, ρίγη	Λήθαργος
Ερευνες	Αύξηση σωματικού βάρους	

Διαταραχές

Συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε στο 2,2% των ασθενών που έλαβαν docetaxel μαζί με trastuzumab συγκρινόμενη με 0% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε docetaxel ως μονοθεραπεία. Στο σκέλος της docetaxel μαζί με trastuzumab ποσοστό 64% έλαβαν προηγουμένως ανθρακυκλίνη ως συμπληρωματική θεραπεία σε σύγκριση με ποσοστό 55% στο σκέλος της docetaxel, ως μονοθεραπεία.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές: Η τοξικότητα του αίματος ήταν αυξημένη στις ασθενείς που έλαβαν trastuzumab και docetaxel συγκρινόμενη με την docetaxel ως μονοθεραπεία (32% ουδετεροπενία βαθμού 3/4 έναντι 22%, εφαρμόζοντας τα κριτήρια NCI-CTC). Αυτό είναι πιθανό να αποτελεί υποτίμηση της κατάστασης εφόσον η docetaxel μόνη της σε δόση 100 mg/m² είναι γνωστό ότι οδηγεί σε ουδετεροπενία στο 97% των ασθενών, 76% βαθμού 4, με βάση τις χαμηλότερες αιματολογικές εξετάσεις. Η συχνότητα εμπύρετης ουδετεροπενίας/ουδετεροπενικής σηψαιμίας επίσης αυξήθηκε σε

ασθενείς που έλαβαν ΗεΓοερίνη μαζί με docetaxel (23% έναντι 17% των ασθενών που έλαβαν docetaxel ως μονοθεραπεία).

Docetaxel 75 mg/m² σε συνδυασμό με capecitabine

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Καντιντίαση του στόματος (G3/4: <1%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G3/4: 63%), Αναιμία (G3/4: 10%)	Θρομβοπενία (G3/4: 3%)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία (G3/4: 1%), Μειωμένη όρεξη	Αφυδάτωση (G3/4: 2%)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσγευσία (G3/4: < 1%), Παραίσθησία (G3/4: < 1%)	Ζάλη, Κεφαλαλγία (G3/4: < 1%), Περιφερική νευροπάθεια
Οφθαλμικές διαταραχές	Δακρύρροια αυξημένη	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Φαρυγγολαρυγγικό άλγος (G3/4: 2%)	Δύσπνοια (G3/4: 1%), Βήχας (G3/4: < 1%), Επίσταξη (G3/4: < 1%)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Στοματίτιδα (G3/4: 18%), Διάρροια (G3/4: 14%), Ναυτία (G3/4: 6%), Έμετος (G3/4: 4%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 1%), Κοιλιακό άλγος (G3/4: 2%), Δυσπεψία	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Ξηροστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σύνδρομο χεριού-ποδιού (G3/4: 24%), Αλωπεκία (G3/4: 6%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 2%)	Δερματίτιδα, Ερυθηματώδης εξάνθημα (G3/4: < 1%), Δυσχρωματισμός ονύχων, Ονυχόλυση (G3/4: 1%)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία (G3/4: 2%), Αρθραλγία (G3/4: 1%)	Άλγος στα άκρα (G3/4: < 1%), Οσφυαλγία (G3/4: 1%)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση (G3/4: 3%), Πυρετός (G3/4: 1%), Κόπωση/αδυναμία (G3/4: 5%), Περιφερικό οίδημα (G3/4: 1%)	Λήθαργος, Άλγος
Έρευνες		Μειωμένο σωματικό βάρος, G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (9%)

Docetaxel 75 mg/m² σε συνδυασμό με prednisone ή prednisolone

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις (G3/4: 3,3%)	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G3/4: 32%), Αναιμία (G3/4: 4,9%)	Θρομβοπενία (G3/4: 0,6%), Εμπύρετη ουδετεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (G3/4: 0,6%)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία (G3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 1,2%), Δυσγευσία (G3/4: 0%)	Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0%)
Οφθαλμικές διαταραχές		Δακρύρροια αυξημένη (G3/4: 0,6%)
Καρδιακές διαταραχές		Μείωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας της καρδιάς (G3/4: 0,3%)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια (G3/4: 1%), Βήχας (G3/4: < 1%), Επίσταξη (G3/4: < 1%)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία (G3/4: 2,4%), Διάρροια (G3/4: 1,2%), Στοματίτιδα/Φαρυγγίτιδα (G3/4: 0,9%), Έμετος (G3/4: 1,2%)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (όχι σοβαρές)	Αποφολιδωτικό εξάνθημα (G3/4: 0,3%)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία (G3/4: 0,3%), Μυαλγία (G3/4: 0,3%)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση (G3/4: 3,9%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,6%)	

Συμπληρωματική θεραπεία με docetaxel 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin και cyclophosphamide σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικούς λεμφαδένες (TAX 316) ή αρνητικούς λεμφαδένες (GEICAM 9805) - συγκεντρωτικά δεδομένα

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (G3/4: 2,4%), Ουδετεροπενική λοιμώξη (G3/4: 2,7%)		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία (G3/4: 3%), Ουδετεροπενία (G3/4: 59,2%), Θρομβοπενία (G3/4: 1,6%), Εμπύρετη ουδετεροπενία (G3/4: NA)		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (G3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία (G3/4: 1,5%)		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσγευσία (G3/4: 1,5%), Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: <0,1%)	Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0%)	Συγκοπή (G3/4: 0%) Νευροτοξικότητα (G3/4: 0%) Υπνηλία (G3/4: 0%)
Οφθαλμικές διαταραχές	Επιπεφυκίτιδα (G3/4: <0,1%)	Αυξημένη δακρύρροια (G3/4: <0,1%),	
Καρδιακές διαταραχές		Αρρυθμία (G3/4: 0,2%),	
Αγγειακές διαταραχές	Εξάνθημα (G3/4: 0,5%)	Υπόταση (G3/4: 0%) Φλεβίτιδα (G3/4: 0%),	Λεμφοίδημα (G3/4: 0%)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βήχας (G3/4: 0%)	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία (G3/4: 5,0%), Στοματίτιδα (G3/4: 6,0%), Έμετος (G3/4: 4,2%), Διάρροια (G3/4: 3,4%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 0,5%)	Κοιλιακό άλγος (G3/4: 0,4%)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία (G3/4: <0,1%), Διαταραχή του δέρματος (G3/4: 0,6%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 0,4%)		

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία (G3/4: 0,7%), Αρθραλγία (G3/4: 0,2%)		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Αμηνόρροια (G3/4: NA)		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση (G3/4: 10,0%), Πυρετός (G3/4: NA), Περιφερικό οίδημα (G3/4: 0,2%)		
Έρευνες		Αύξηση σωματικού βάρους (G3/4: 0%) Μείωση σωματικού βάρους (G3/4: 0,2%)	

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι η περιφερική αισθητική νευροπάθεια συνεχιζόταν σε 12 ασθενείς από τις 83 που είχαν εμφανίσει περιφερική αισθητική νευροπάθεια στο τέλος της χημειοθεραπείας.

Καρδιακές διαταραχές

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια έχει αναφερθεί σε 18 από τους 1276 ασθενείς κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Στη μελέτη του καρκίνου του μαστού με θετικούς λεμφαδένες (TAX316), σε κάθε σκέλος της θεραπείας πέθανε μία ασθενής λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι η αλωπεκία συνεχιζόταν σε 25 ασθενείς από τις 736 που είχαν εμφανίσει αλωπεκία στο τέλος της χημειοθεραπείας.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι η αμηνόρροια συνεχιζόταν σε 140 ασθενείς από τις 251 που είχαν εμφανίσει αμηνόρροια στο τέλος της χημειοθεραπείας.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι το περιφερικό οίδημα συνεχιζόταν σε 18 ασθενείς από τις 112 που είχαν εμφανίσει περιφερικό οίδημα στο τέλος της χημειοθεραπείας στη μελέτη TAX 316, ενώ παρατηρήθηκε ότι το λεμφοίδημα συνεχιζόταν σε 4 από τις 5 ασθενείς με λεμφοίδημα στο τέλος της χημειοθεραπείας στη μελέτη GEICAM 9805.

Οξεία λευχαιμία/Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Κατά τη μέση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών, οξεία λευχαιμία παρουσιάστηκε σε 1 από τις 532 (0,2%) ασθενείς που έλαβαν docetaxel, doxorubicin, και cyclophosphamide στη μελέτη GEICAM 9805. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά σε ασθενείς που έλαβαν fluorouracil, doxorubicin και cyclophosphamide. Δεν διαγνώστηκε καμία ασθενής με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σε καμία από τις ομάδες θεραπείας.

Ο πίνακας που δίνεται πιο κάτω καταδεικνύει ότι η επίπτωση της ουδετεροπενίας 4ου Βαθμού, της εμπύρετης ουδετεροπενίας και της ουδετεροπενικής λοίμωξης ήταν μειωμένη σε ασθενείς που λάμβαναν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF αφού κατέστη υποχρεωτική στο σκέλος TAC - μελέτη GEICAM.

Ουδετεροπενικές επιπλοκές σε ασθενείς που λάμβαναν TAC με ή χωρίς πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (GEICAM 9805)

	Χωρίς πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (n = 111) n (%)	Με πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (n = 421) n (%)
Ουδετεροπενία (Βαθμού 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
Εμπύρετη ουδετεροπενία	28 (25.2)	23 (5.5)
Ουδετεροπενική λοίμωξη	14 (12.6)	21 (5.0)
Ουδετεροπενική λοίμωξη (Βαθμού 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Docetaxel 75 mg/m² σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil για το αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ουδετεροπενική λοίμωξη, Λοίμωξη (G3/4: 11,7%)	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία (G3/4: 20,9%), Ουδετεροπενία (G3/4: 83,2%), Θρομβοπενία (G3/4: 8,8%), Εμπύρετη ουδετεροπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία (G3/4: 1,7%)	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία (G3/4: 11,7%)	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 8,7%)	Ζάλη (G3/4: 2,3%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 1,3%)
Οφθαλμικές διαταραχές		Δακρύρροια αυξημένη (G3/4: 0%)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (G3/4: 0%)
Καρδιακές διαταραχές		Αρρυθμία (G3/4: 1,0%)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια (G3/4: 19,7%), Ναυτία (G3/4: 16%), Στοματίτιδα (G3/4: 23,7%), Έμετος (G3/4: 14,3%)	Δυσκοιλιότητα (G3/4: 1,0%), Γαστρεντερικό άλγος (G3/4: 1,0%), Οισοφαγίτιδα/δυσφαγία/οδυνο- φαγία (G3/4: 0,7%)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία (G3/4: 4,0%)	Εξάνθημα κνησμώδες (G3/4: 0,7%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 0,7%), Δερματική απολέπιση (G3/4: 0%)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Λήθαργος (G3/4: 19,0%), Πυρετός (G3/4: 2,3%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή/απειλητική για τη ζωή: 1%)	

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε 17,2% και 13,5% των ασθενών αντίστοιχα, ανεξάρτητα από τη χρήση G-CSF. Το G-CSF χρησιμοποιήθηκε για δευτερογενή πρόληψη σε 19,3% των ασθενών (10,7% των κύκλων). Εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε 12,1% και 3,4% των ασθενών αντίστοιχα όταν οι ασθενείς έλαβαν προληπτικά G-CSF, σε 15,6% και 12,9% των ασθενών χωρίς προληπτική χρήση G-CSF (βλ. παράγραφο 4.2).

Docetaxel 75 mg/m² σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-φθοριουρακίλη για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (G3/4: 6,3%), Ουδετεροπενική λοίμωξη		
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)		Καρκινικό άλγος (G3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G3/4: 76,3%), Αναιμία (G3/4: 9,2%), Θρομβοπενία (G3/4: 5,2%)	Εμπύρετος ουδετεροπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (όχι σοβαρή)	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία (G3/4: 0,6%)		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσγευσία/Παροσμία, Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 0,6%)	Ζάλη	
Οφθαλμικές διαταραχές		Αυξημένη δακρύρροια, Επιπεφυκίτιδα	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας	
Καρδιακές διαταραχές		Ισχαιμία του μυοκαρδίου (G3/4: 1,7%)	Αρρυθμία (G3/4: 0,6%)
Αγγειακές διαταραχές		Φλεβική διαταραχή (G3/4: 0,6%)	

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία (G3/4: 0,6%), Στοματίτιδα (G3/4: 4,0%), Διάρροια (G3/4: 2,9%), Έμετος (G3/4: 0,6%)	Δυσκοιλιότητα, Οισοφαγίτιδα / δυσφαγία / οδυνοφαγία (G3/4: 0,6%), Κοιλιακό άλγος, Δυσπεψία, Αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα (G3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία (G3/4: 10,9%)	Κνησμώδες εξάνθημα, Ξηροδερμία, Απολέπιση (G3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία (G3/4: 0,6%)	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Λήθαργος, Πυρεξία (G3/4: 0,6%), Κατακράτηση υγρών, Οίδημα		
Έρευνες		Αύξηση σωματικού βάρους	

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (G3/4: 3,6%)	Ουδετεροπενική λοίμωξη	
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)		Καρκινικό άλγος (G3/4: 1,2%)	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G3/4: 83,5%), Αναιμία (G3/4: 12,4%), Θρομβοπενία (G3/4: 4,0%), Εμπύρετη ουδετεροπενία		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία (G3/4: 12,0%)		

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσγευσία/Παροσμία (G3/4: 0,4%), Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 1,2%)	Ζάλη (G3/4: 2,0%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0,4%)	
Οφθαλμικές διαταραχές		Αυξημένη δακρύρροια	Επιπεφυκίτιδα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (G3/4: 1,2%)		
Καρδιακές διαταραχές		Αρρυθμία (G3/4: 2,0%)	Ισχαιμία του μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές			Φλεβική διαταραχή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία (G3/4: 13,9%), Στοματίτιδα (G3/4: 20,7%), Έμετος (G3/4: 8,4%), Διάρροια (G3/4: 6,8%), Οισοφαγίτιδα / δυσφαγία / οδυνοφαγία (G3/4: 12,0%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 0,4%)	Δυσπεψία (G3/4: 0,8%), Γαστρεντερικό άλγος (G3/4: 1,2%), Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (G3/4: 0,4%)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία (G3/4: 4,0%), Κνησμώδεις εξάνθημα	Ξηροδερμία, Απολέπιση	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία (G3/4: 0,4%)	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Λήθαργος (G3/4: 4,0%), Πυρεξία (G3/4: 3,6%), Κατακράτηση υγρών (G3/4: 1,2%), Οίδημα (G3/4: 1,2%)		
Έρευνες	Μείωση σωματικού βάρους		Αύξηση σωματικού βάρους

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου σχετιζόμενα με docetaxel όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και/ή ακτινοθεραπεία.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Αναφέρθηκαν καταστολή του μυελού των οστών καθώς και άλλες αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Έχει αναφερθεί διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC), συχνά σε συνδυασμό με σηψαιμία ή πολυοργανική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν αναφερθεί ορισμένα περιστατικά αναφυλακτικής καταπληξίας, μερικές φορές θανατηφόρα.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Κατά τη χορήγηση docetaxel σπάνια έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις σπασμών ή παροδικής απώλειας της συνείδησης. Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται μερικές φορές κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Οφθαλμικές διαταραχές

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παροδικών διαταραχών της όρασης (λάμψεις, σκότωμα) οι οποίες κατά κανόνα εμφανίστηκαν κατά την έγχυση του φαρμακευτικού προϊόντος και σε συνδυασμό με αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Αυτές ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της έγχυσης. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις δακρύρροιας με ή χωρίς επιπεφυκίτιδα καθώς και περιπτώσεις απόφραξης του δακρυϊκού πόρου έχοντας ως επακόλουθο την εμφάνιση υπερβολικών δακρύων.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ωτοτοξικότητας, έκπτωσης της ακουστικής οξύτητας και/ή απώλεια ακοής.

Καρδιακές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Αγγειακές διαταραχές

Σπάνια έχουν αναφερθεί φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, διάμεσος πνευμονία και πνευμονική ίνωση έχουν αναφερθεί σπανίως. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονίτιδας από ακτινοβολία σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα ακτινοθεραπεία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά αφυδάτωσης ως συνέπεια γαστρεντερικών συμβαμάτων, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, ισχαιμική κολίτιδα, κολίτιδα και ουδετεροπενική εντεροκολίτιδα. Σπάνια αναφέρθηκαν περιπτώσεις ειλεού και εντερικής απόφραξης.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατίτιδας, μερικές φορές θανατηφόρες κατ' αρχήν σε ασθενείς με προϋπάρχουσες διαταραχές του ήπατος.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί με docetaxel περιπτώσεις δερματικού ερυθματώδους λύκου και φυσαλιδώδους εξανθήματος όπως πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να έχουν συμβάλει άλλοι παράλληλοι παράγοντες στην ανάπτυξη αυτών των φαινομένων. Μεταβολές ομοιάζουσες με σκληρόδερμα, των οποίων συνήθως προηγούνταν το περιφερικό λεμφοίδημα έχουν αναφερθεί με την docetaxel.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Αντίδραση ανάμνησης από ακτινοβολία έχει αναφερθεί σπανίως.

Η κατακράτηση υγρών δεν συνοδεύτηκε από οξεία περιστατικά oligουρίας ή υπότασης. Αφυδάτωση και πνευμονικό οίδημα σπάνια αναφέρθηκαν.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπήρξαν κάποιες αναφορές υπερδοσολογίας. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για τη λήψη υπερβολικής δόσης docetaxel. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να νοσηλεύεται σε ειδική μονάδα κάτω από στενή παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, μπορεί να αναμένεται επίταση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι κύριες αναμενόμενες επιπλοκές υπερδοσολογίας συνίστανται σε καταστολή του μυελού των οστών, περιφερική νευροτοξικότητα και βλεννογονίτιδα. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπευτικώς G-CSF το συντομότερο δυνατό αφού γίνει αντιληπτή η υπερδοσολογία. Άλλα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα θα πρέπει να λαμβάνονται, όπως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Taxanes, κωδικός ATC: L01CD02

Προκλινικά στοιχεία

Η docetaxel είναι αντινεοπλασματικός παράγοντας που δρα προάγοντας τη συνάθροιση της τουμπουλίνης σε σταθερούς μικροσωληνίσκους και αναστέλλει την αποδόμησή τους, προκαλώντας σημαντική ελάττωση της ελεύθερης τουμπουλίνης. Η σύνδεση της docetaxel στους μικροσωληνίσκους δεν μεταβάλλει τον αριθμό των πρωτονημάτων.

Έχει δειχθεί *in vitro* ότι η docetaxel διαρρηγνύει το μικροσωληνιακό δίκτυο των κυττάρων το οποίο είναι απαραίτητο για ζωτικές μιτωτικές και διάμεσης φάσης κυτταρικές λειτουργίες.

Η docetaxel έδειξε *in vitro* κυτταροτοξική δράση σε κυτταρικές σειρές προερχόμενες από διάφορους όγκους ποντικών ή ανθρώπου, καθώς επίσης και σε προσφάτως αφαιρεθέντες ανθρώπινους όγκους σε κλωνογενείς δοκιμασίες. Η docetaxel επιτυγχάνει υψηλές ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις με μακρό χρόνο παραμονής στο κύτταρο. Επιπροσθέτως, η docetaxel βρέθηκε ότι είναι δραστική σε μερικές, αλλά όχι σε όλες τις κυτταρικές σειρές, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αυξημένη έκφραση της p-γλυκοπρωτεΐνης ελεγχόμενης από το γονίδιο που ευθύνεται για την ανάπτυξη πολλαπλής αντίστασης σε φάρμακα (ημιάβηξη Γεδιδίαση). *In vivo*, η δράση της docetaxel είναι ανεξάρτητη από το θεραπευτικό σχήμα και έχει ευρύ φάσμα αντινεοπλασματικής δράσης σε προχωρημένα μοσχέυματα όγκων ποντικών ή ανθρώπων.

Κλινικά δεδομένα

Καρκίνος του μαστού

Docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη: συμπληρωματική θεραπεία

Ασθενείς με εγχειρίσιμο και θετικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού (TAX 316)

Τα δεδομένα από μια πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη υποστηρίζουν τη χρήση της docetaxel ως συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με εγχειρίσιμο και θετικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού και

KPS $\geq$ 80%, ηλικίας 18-70 ετών. Μετά τη στρωματοποίηση βάσει του αριθμού των θετικών λεμφαδένων (1-3, 4+), 1491 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 75 mg/m² docetaxel μία ώρα μετά από τη χορήγηση 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (σκέλος TAO) ή 50 mg/m² doxorubicin ακολουθούμενο από 500 mg/m² ΠιουΐΟΐΓαοΐ και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (σκέλος FAC). Και τα δύο σχήματα χορηγήθηκαν εφάπαξ κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. Η docetaxel χορηγήθηκε με έγχυση, διάρκειας μίας ώρας, ενώ όλα τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως ως

δόση εφόδου κατά την 1η ημέρα. Το G-CSF χορηγήθηκε ως δευτερεύουσα πρόληψη σε ασθενείς που παρουσίασαν επιπλεγμένη ουδετεροπενία (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή λοίμωξη). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος TAC έλαβαν αντιβιοτική προφυλακτική θεραπεία με οίρΓοίοχαοίη 500 mg, από του στόματος, δύο φορές ημερησίως για 10 ημέρες, αρχίζοντας από την 5η ημέρα του κάθε κύκλου ή αντίστοιχο αντιβιοτικό. Και στα δύο σκέλη, μετά από τον τελευταίο κύκλο χημειοθεραπείας, οι ασθενείς που είχαν θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων ή/και προγεστερόνης έλαβαν 20 mg ταμοξιφένης ημερησίως για 5 χρόνια. Η συμπληρωματική θεραπεία ακτινοβολίας περιγράφηκε σύμφωνα με τις επίκαιρες κατευθυντήριες οδηγίες των συμμετεχόντων ιδρυμάτων και εφαρμόστηκε σε 69% των ασθενών που έλαβαν TAC και σε 72% των ασθενών που έλαβαν FAC.

Διεξήχθη μια πρώιμη ανάλυση με μέσο χρόνο παρακολούθησης τους 55 μήνες. Αποδείχθηκε σημαντικά μεγαλύτερη, ελεύθερη νόσου, επιβίωση στο σκέλος TAC σε σύγκριση με το σκέλος FAC. Η συχνότητα υποτροπών στα 5 χρόνια μειώθηκε στους ασθενείς που έλαβαν το TAC έναντι εκείνων που έλαβαν το FAC (25% έναντι 32%, αντίστοιχα), ήτοι απόλυτη μείωση του κινδύνου σε ποσοστό 7% ($p = 0,001$). Επίσης η συνολική επιβίωση στα 5 χρόνια αυξήθηκε σημαντικά με το TAC σε σύγκριση με το FAC (87% έναντι 81%, αντίστοιχα), ήτοι απόλυτη μείωση του κινδύνου θανάτου σε ποσοστό 6% ($p = 0,008$). Αναλύθηκαν οι υποπληθυσμοί των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με το TAC σύμφωνα με τους προοπτικά καθορισμένους μεγάλους προγνωστικούς παράγοντες:

Υποπληθυσμός ασθενών	Αριθμός ασθενών	Επιβίωση ελεύθερη νόσου			Συνολική επιβίωση		
		Αναλογία κινδύνου*	95% CI	p =	Αναλογία κινδύνου*	95% CI	p =
Αριθμός θετικών λεμφαδένων							
Συνολικά	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

* Αναλογία κινδύνου μικρότερη από 1 δείχνει ότι το TAC συνδέεται με μεγαλύτερη επιβίωση, ελεύθερη νόσου και συνολική επιβίωση έναντι του FAC.

Η ευεργετική επίδραση του TAC δεν αποδείχθηκε στους ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες 4 ή και περισσότερο (37% του πληθυσμού) κατά το στάδιο της πρώιμης ανάλυσης. Η επίδραση φαίνεται ότι είναι λιγότερο έκδηλη από ό,τι σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες 1-3. Σε αυτό το στάδιο της ανάλυσης η αναλογία όφελους/κινδύνου δεν καθορίστηκε τελείως στους ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες 4 ή και περισσότερο.

Ασθενείς με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία (GECAM 9805)

Τα δεδομένα από μία πολυκεντρική ανοικτή τυχαιοποιημένη μελέτη υποστηρίζουν τη χρήση του docetaxel για τη συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία. 1060 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε 75 mg/m² docetaxel χορηγούμενα 1 ώρα μετά από 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (539 ασθενείς στο σκέλος TAC) είτε 50 mg/m² doxorubicin ακολουθούμενα από 500 mg/m² fluorouracil και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (521 ασθενείς στο σκέλος FAC), ως συμπληρωματική θεραπεία των ασθενών με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής σύμφωνα με τα κριτήρια St. Gallen του 1998 (μέγεθος όγκου >2 εκατοστά ή/και ER και PR αρνητικό ή/και υψηλό ιστολογικό/πυρηνικό βαθμό κακοήθειας (βαθμού 2 έως 3) ή/και ηλικία <35 ετών). Αμφότερα τα σχήματα χορηγούνταν μία φορά κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. Το docetaxel χορηγείτο ως έγχυση διάρκειας μίας ώρας, ενώ όλα τα υπόλοιπα φάρμακα χορηγούνταν ενδοφλεβίως κατά την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες. Η πρωτογενής προφύλαξη με G-CSF κατέστη υποχρεωτική στο σκέλος TAC μετά την τυχαιοποίηση 230 ασθενών. Η επίπτωση ουδετεροπενίας βαθμού 4, εμπύρετης ουδετεροπενίας και ουδετεροπενικής λοίμωξης ήταν μειωμένη σε ασθενείς που έλαβαν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (βλ. παράγραφο 4.8). Σε αμφότερα τα σκέλη, μετά τον τελευταίο κύκλο της χημειοθεραπείας, οι ασθενείς με ER+ ή/και PgR+ όγκους λάμβαναν 20 mg ταμοξιφένης μία φορά την ημέρα για έως και 5

έτη. Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των συμμετεχόντων ιδρυμάτων και εφαρμόστηκε σε 57,3% των ασθενών που έλαβαν TAC και σε 51,2% των ασθενών που έλαβαν FAC.

Η μέση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 77 μήνες. Παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση για το σκέλος TAC σε σύγκριση με το σκέλος FAC. Οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 32% του κινδύνου υποτροπής σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), $p = 0,01$). Η συνολική επιβίωση (OS) ήταν επίσης μεγαλύτερη στο σκέλος TAC με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC να εμφανίζουν μείωση κατά 24% του κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με το σκέλος FAC (αναλογία κινδύνου = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, $p = 0,29$). Ωστόσο, η κατανομή της OS δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των 2 ομάδων.

Αναλύθηκαν υποσύνολα ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με TAC σύμφωνα με τους προοπτικά καθορισμένους μείζονες προγνωστικούς παράγοντες (βλ. πίνακα πιο κάτω):

Αναλύσεις Υποσυνόλων - Μελέτη Συμπληρωματικής Θεραπείας σε Ασθενείς με Καρκίνο του Μαστού και Αρνητικούς Λεμφαδένες (Ανάλυση Πρόθεσης-προς-Θεραπεία)

Υποσύνολο ασθενών	Αριθμός ασθενών στην ομάδα TAC	Ελεύθερη Νόσου Επιβίωση	
		Αναλογία κινδύνου*	95% CI
Σύνολο	539	0.68	0.49-0.93
Ηλικιακή κατηγορία 1 <50 ετών ≥50 ετών	260	0.67	0.43-1.05
	279	0.67	0.43-1.05
Ηλικιακή κατηγορία 2 <35 ετών ≥35 ετών	42	0.31	0.11-0.89
	497	0.73	0.52-1.01
Κατάσταση ορμονικών υποδοχέων Αρνητική Θετική	195	0.7	0.45-1.1
	344	0.62	0.4-0.97
Μέγεθος όγκου ≤2 εκατοστά >2 εκατοστά	285	0.69	0.43-1.1
	254	0.68	0.45-1.04
Ιστολογικός βαθμός Βαθμός 1 (περιλαμβάνει μη αξιολογήσιμο βαθμό) Βαθμός 2 Βαθμός 3	64	0.79	0.24-2.6
	216	0.77	0.46-1.3
	259	0.59	0.39-0.9
Κατάσταση εμμηνοπαυσιακής Προεμμηνοπαυσιακή Μετεμμηνοπαυσιακή	285	0.64	0.40-1
	254	0.72	0.47-1.12

*Αναλογία κινδύνου (TAC/FAC) μικρότερη από 1 υποδεικνύει ότι το TAC σχετίζεται με μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση σε σύγκριση με το FAC.

Διερευνητικές αναλύσεις υποομάδων για την ελεύθερη νόσου επιβίωση για ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια χημειοθεραπείας St. Gallen του 2009 – (πληθυσμός ITT) πραγματοποιήθηκαν και παρουσιάζονται πιο κάτω

	TAC	FAC	Αναλογία κινδύνου (TAC/FAC)	τιμή του p (p-value)
Υποομάδες	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	
Ικανοποίηση σχετικής ένδειξης για χημειοθεραπεία ^a				
Όχι	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Ναι	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docetaxel, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη
FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη
CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ER = υποδοχέας οιστρογόνων
PR = υποδοχέας προγεστερόνης
α ER/PR-αρνητικός ή βαθμού 3 ή μέγεθος όγκου >5 εκατοστά

Η αναλογία κινδύνου υπολογίστηκε με τη χρήση του υποδείγματος αναλογικών κινδύνων του Cox με την ομάδα θεραπείας ως παράγοντα.

Docetaxel ως μονοθεραπεία

Δύο τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες φάσης III, οι οποίες περιελάμβαναν σύνολο 326 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες ή 392 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με ανθρακυκλίνες, πραγματοποιήθηκαν με χορήγηση της docetaxel στη συνιστώμενη δοσολογία και το σχήμα 100 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες.

Στις ασθενείς στις οποίες είχε αποτύχει η θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες, η docetaxel συγκρίθηκε με τη doxorubicin (75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες). Χωρίς να επηρεάσει το συνολικό χρόνο επιβίωσης (15 μήνες για τη docetaxel έναντι 14 μηνών για τη doxorubicin, p = 0,38) ή το χρόνο μέχρι την πρόοδο της νόσου (27 εβδομάδες για τη docetaxel έναντι 23 εβδομάδων για τη doxorubicin, p = 0,54), η docetaxel αύξησε το ποσοστό ανταπόκρισης (52% έναντι 37%, p = 0,01) και ελάττωσε το χρόνο ανταπόκρισης (12 εβδομάδες έναντι 23 εβδομάδων, p = 0,007). Τρεις ασθενείς (2%) που ελάμβαναν docetaxel διέκοψαν τη θεραπεία λόγω κατακράτησης υγρών, ενώ 15 ασθενείς (9%) που ελάμβαναν doxorubicin διέκοψαν τη θεραπεία λόγω καρδιακής τοξικότητας (τρεις περιπτώσεις μοιραίας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας).

Στις ασθενείς στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με ανθρακυκλίνες, η docetaxel συγκρίθηκε έναντι του συνδυασμού Γμλφιογιοίη C και vinblastine (12 mg/m² κάθε 6 εβδομάδες και 6 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες). Η docetaxel αύξησε το ποσοστό ανταπόκρισης (33% έναντι 12%, p < 0,0001), παρέτεινε το χρόνο μέχρι την πρόοδο της νόσου (19 εβδομάδες έναντι 11 εβδομάδων p = 0,0004) και παρέτεινε τη συνολική επιβίωση (11 μήνες έναντι 9 μηνών p = 0,01).

Κατά τη διάρκεια των δύο αυτών μελετών φάσης III, το προφίλ ασφαλείας της docetaxel ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε κατά τις μελέτες φάσης II (βλ. Παράγραφο 4.8).

Μία ανοικτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III διενεργήθηκε για να συγκρίνει τη μονοθεραπεία με docetaxel και paclitaxel στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε ασθενείς των οποίων η προηγούμενη θεραπεία είχε συμπεριλάβει ανθρακυκλίνη. Ένα σύνολο 449 ασθενών τυχαιοποιήθηκε ώστε να λαμβάνει είτε μονοθεραπεία με docetaxel, 100 mg/m² έγχυση σε 1 ώρα, είτε ραοϊΐαχει, 175 mg/m² έγχυση σε 3 ώρες. Και οι δύο αγωγές χορηγήθηκαν κάθε 3 εβδομάδες. Χωρίς να επηρεαστεί το πρωτεύον τελικό σημείο αξιολόγησης, συνολικό ποσοστό απόκρισης (32% έναντι 25%, $p = 0,10$), η docetaxel παρέτεινε το μέσο χρόνο εξέλιξης της νόσου (24,6 εβδομάδες έναντι 15,6 εβδομάδων, $p < 0,01$) και τη μέση επιβίωση (15,3 μήνες έναντι 12,7 μηνών, $p = 0,03$). Παρατηρήθηκαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 έως 4 με τη μονοθεραπεία με

docetaxel (55,4%) σε σύγκριση με το paclitaxel (23,0%).

Docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin

Πραγματοποιήθηκε μία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, στην οποία χορηγήθηκε doxorubicin (50 mg/m²) σε συνδυασμό με docetaxel (75 mg/m²) (σκέλος AT) έναντι doxorubicin (60 mg/m²) σε συνδυασμό με ογοϊορΙιοδρΙιαιμΙάε (600 mg/m²) (σκέλος AC). Η μελέτη αυτή περιελάμβανε 429 ασθενείς με μεταστατική νόσο οι οποίες δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Και τα δύο δοσολογικά σχήματα χορηγήθηκαν την ημέρα 1, κάθε 3 εβδομάδες.

- Το χρονικό διάστημα έως την πρόοδο της νόσου (TTP) ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στο σκέλος AT έναντι του αντίστοιχου στο σκέλος AC, $p = 0,0138$. Η διάμεση τιμή του TTP ήταν 37,3 εβδομάδες (95% CI: 33,4 - 42,1) στο σκέλος AT και 31,9 εβδομάδες (95% CI: 27,4 - 36,0) στο σκέλος AC.
- Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος AT έναντι του αντίστοιχου στο σκέλος AC, $p = 0,009$. Το ORR ήταν 59,3% (95% CI: 52,8 - 65,9) στο σκέλος AT έναντι 46,5% (95% CI: 39,8 - 53,2) στο σκέλος AC.

Στη μελέτη αυτή, στο σκέλος AT παρουσιάστηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς ουδετεροπενίας (90% έναντι 68,6%), εμπύρετης ουδετεροπενίας (33,3% έναντι 10%), λοίμωξης (8% έναντι 2,4%), διάρροιας (7,5% έναντι 1,4%), αδυναμίας (8,5% έναντι 2,4%) και άλγους (2,8% έναντι 0%) σε σχέση με το σκέλος AC. Από την άλλη πλευρά, στο σκέλος AC σημειώθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς αναιμίας (15,8% έναντι 8,5%) σε σχέση με το σκέλος AT, και επιπλέον, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς καρδιακής τοξικότητας: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (3,8% έναντι 2,8%), απόλυτη μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας $\geq 20\%$ (13,1% έναντι 6,1%), απόλυτη μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας $\geq 30\%$ (6,2% έναντι 1,1%). Τοξικοί θάνατοι σημειώθηκαν σε 1 ασθενή στο σκέλος AT και σε 4 ασθενείς στο σκέλος AC (1 λόγω σηπτικού σοκ και 3 λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας).

Η ποιότητα ζωής, όπως αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο EORTC ήταν συγκρίσιμη και σταθερή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της συνέχειας της παρακολούθησης και στα δύο σκέλη.

Docetaxel σε συνδυασμό με trastuzumab

Η docetaxel σε συνδυασμό με την trastuzumab μελετήθηκε για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν το HER2 και οι οποίες προηγουμένως δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Τυχαιοποιήθηκαν 186 ασθενείς να λάβουν docetaxel (100 mg/m²) μαζί με τ Γαδΐιζιιηαο ή χωρίς αυτή. Προηγουμένως 60% των ασθενών έλαβαν συμπληρωματικά χημειοθεραπεία βασιζόμενη στην ανθρακυκλίνη. Ο συνδυασμός docetaxel με τ Γαδΐιζιιηαο ήταν αποτελεσματικός σε ασθενείς οι οποίες είτε είχαν λάβει προηγουμένως συμπληρωματικά ανθρακυκλίνες είτε όχι. Η κύρια μέθοδος δοκιμασίας που χρησιμοποιήθηκε για να προσδιοριστεί η θετικότητα HER2 σε αυτήν την πιλοτική μελέτη ήταν η ανοσοϊστοχημεία (IHC). Μία μειονότητα των ασθενών αξιολογήθηκε, εφαρμόζοντας τη φθορίζουσα υβριδοποίηση *in-situ* (FISH).

Σε αυτήν τη μελέτη, 87% των ασθενών είχαν νόσο 3+ κατά IHC και 95% των ασθενών που εισήλθαν είχαν νόσο 3+ κατά IHC ή/και FISH θετικό. Στον ακόλουθο πίνακα αναφέρονται περιληπτικά τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα:

Παράμετρος	Docetaxel μαζί με trastuzumab ¹	Docetaxel1
	n = 92	n = 94
Ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Μέση διάρκεια ανταπόκρισης (μήνες) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Μέσος TTP (μήνες) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Μέση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	30,5 ² (26,8-ηε)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP = Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου, "ηε" δεικνύει ότι δεν ήταν δυνατό να υπολογιστεί ή δεν έχει ακόμη επιτευχθεί.

¹Πλήρης ανάλυση (πρόθεση για θεραπεία)

²Υπολογισθείσα μέση επιβίωση

Docetaxel σε συνδυασμό με capecitabine

Στοιχεία από μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική μελέτη φάσης III υποστηρίζουν τη χρήση της docetaxel σε συνδυασμό με capecitabine, για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο μαστού κατόπιν αποτυχίας κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, η οποία συμπεριλάμβανε μια ανθρακυκλίνη. Σ'αυτή τη μελέτη, 255 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με docetaxel (75 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες) και capecitabine (1250 mg/m² δύο φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα διακοπής). 256 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με docetaxel (100 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες). Η επιβίωση υπερείχε στο σκέλος συνδυασμού docetaxel + capecitabine (p = 0,0126). Η διάμεση τιμή της επιβίωσης ήταν 442 ημέρες (docetaxel + capecitabine) έναντι 352 ημερών (μονοθεραπεία με docetaxel). Η συνολικά παρατηρούμενη ανταπόκριση στο σύνολο του τυχαιοποιημένου πληθυσμού (αξιολόγηση ερευνητή), ήταν 41,6% (docetaxel + capecitabine) έναντι 29,7% (μονοθεραπεία docetaxel): p = 0,0058. Ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου υπερείχε στο σκέλος συνδυασμού docetaxel + capecitabine (p < 0,0001). Η διάμεση τιμή του χρόνου μέχρι την εξέλιξη της νόσου ήταν 186 ημέρες (docetaxel + capecitabine) έναντι 128 ημερών (μονοθεραπεία με docetaxel).

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με ή χωρίς ακτινοθεραπεία

Σε μία μελέτη φάσης III, σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, ο χρόνος μέχρι την πρόοδο της νόσου (12,3 εβδομάδες έναντι 7 εβδομάδων) και η ολική επιβίωση ήταν σημαντικά παρατεταμένη για τη docetaxel στα 75 mg/m² σε σύγκριση με την Καλύτερη Υποστηρικτική Αγωγή (Best Supportive Care, BSC). Επίσης το ποσοστό επιβίωσης στον 1-χρόνο ήταν σημαντικά παρατεταμένο για τη docetaxel (40%) έναντι της BSC (16%). Έγινε μικρότερη χρήση οπιοειδών αναλγητικών (p < 0,01), μη οπιοειδών αναλγητικών (p < 0,01), άλλης φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου (p = 0,06) και ακτινοθεραπείας (p < 0,01) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με docetaxel 75 mg/m² σε σύγκριση με αυτούς της BSC. Στους αξιολογήσιμους ασθενείς το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 6,8% και η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 26,1 εβδομάδες.

Docetaxel σε συνδυασμό με σκευάσματα πλατίνας σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία

Σε μια μελέτη φάσης III, 1218 ασθενείς με μη χειρουργήσιμο, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σταδίου IIIB ή IV, με KPS 70% ή μεγαλύτερο και οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε 75 mg/m² docetaxel (T) ως έγχυση 1 ώρας άμεσα ακολουθούμενη από 75 mg/m² cisplatin (Cis) για 30-60 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες (TCis), 75 mg/m² docetaxel ως έγχυση 1 ώρας σε συνδυασμό με carboplatin (Cb) (AUC 6 mg/ml.min) για 3060 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες είτε σε 25 mg/m² vinorelbine (V) χορηγούμενη για 6-10 λεπτά κατά την 1η, 8η, 15η, 22η ημέρα ακολουθούμενη από 100 mg/m² cisplatin κατά την 1η ημέρα επαναλαμβανόμενων κάθε 4 εβδομάδες κύκλων (VCis).

Στον ακόλουθο πίνακα απεικονίζονται τα στοιχεία επιβίωσης, ο διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη της νόσου και τα ποσοστά ανταπόκρισης για τα δύο σκέλη της μελέτης:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Στατιστική επεξεργασία
Συνολική επιβίωση (Πρωτεύον καταληκτικό σημείο): Διάμεση επιβίωση (μήνες)	11,3	10,1	Αναλογία κινδύνου: 1,122 [97,2% CI: 0,937- 1,342]*
Μονοετής επιβίωση (%)	46	41	Διαφορά στην αγωγή: 5,4% [95% CI: -1,1- 12,0]
Διετής επιβίωση (%)	21	14	Διαφορά στην αγωγή: 6,2% [95% CI: 0,2- 12,3]
Διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη της νόσου (εβδομάδες):	22,0	23,0	Αναλογία κινδύνου: 1,032 [95% CI: 0,876- 1,216]
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (%):	31,6	24,5	Διαφορά στην αγωγή: 7,1% [95% CI: 0,7- 13,5]

*: Οι τιμές έχουν διορθωθεί ως προς τις πολλαπλές συγκρίσεις και ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης (στάδιο της ασθένειας και περιοχή που γίνεται η θεραπεία) βάσει του ποσοστού του πληθυσμού των ασθενών το οποίο μπορεί να αξιολογηθεί.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν μεταβολή του άλγους, συνολική βαθμολογία ποιότητας ζωής με βάση το EORTC QLQ-C30, Κλίμακα Συμπτωμάτων του Καρκίνου του Πνεύμονα και μεταβολές της κατάστασης ικανότητας κατά Karnofsky. Τα αποτελέσματα αυτών των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων ήταν υποστηρικτικά των αντίστοιχων των πρωτευόντων καταληκτικών σημείων.

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού docetaxel/carboplatin δεν μπόρεσε να αποδειχθεί ισοδύναμη αλλά ούτε και καλύτερη συγκρινόμενη με αυτή του συνδυασμού θεραπείας αναφοράς vinorelbine/cisplatin.

Καρκίνος του προστάτη

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη σε ασθενείς με ορμονοάντοχο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης III. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 1006 ασθενείς με KPS $\geq$ 60 στις ακόλουθες ομάδες αγωγής:

- Όσοεΐαχεί 75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες για 10 κύκλους.
- Όσοεΐαχεί 30 mg/m² χορηγούμενο εβδομαδιαίως τις πρώτες 5 εβδομάδες σε ένα κύκλο 6 εβδομάδων για 5 κύκλους.
- Μιτοξαντρόνη 12 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες για 10 κύκλους.

Και τα τρία δοσολογικά σχήματα χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, 2 φορές ημερησίως, συνεχώς.

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείτο η docetaxel κάθε 3 εβδομάδες παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε μιτοξαντρόνη. Η αύξηση της επιβίωσης που φάνηκε στο εβδομαδιαίο σκέλος της docetaxel δεν ήταν στατιστικά σημαντική συγκρινόμενη με το σκέλος ελέγχου της μιτοξαντρόνης. Στον ακόλουθο πίνακα παρατίθενται περιληπτικά τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας των σκελών της docetaxel

Καταληκτικό σημείο	Docetaxel κάθε 3 εβδομάδες	Docetaxel κάθε εβδομάδα	Μιτοξαντρόνη κάθε 3 εβδομάδες
Αριθμός ασθενών	335	334	337
Διάρκεια επιβίωσης (μήνες)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17-21,2)	(15,7-19)	(14,4-18,6)
Αναλογία κινδύνου	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
Τιμή p†*	0,0094	0,3624	--
Αριθμός ασθενών	291	282	300
Ποσοστό ανταπόκρισης			
PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
Τιμή p*	0,0005	< 0,0001	--
Αριθμός ασθενών	153	154	157
Ποσοστό ανταπόκρισης			
άλγους (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,39,1)	(15,5-28,9)
Τιμή p*	0,0107	0,0798	--
Αριθμός ασθενών	141	134	137
Ποσοστό ανταπόκρισης			
όγκου (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3-12,1)
Τιμή p*	0,1112	0,5853	--

†Δοκιμασία στρωματοποίησης log-rank

*Ουδός για στατιστική σημαντικότητα = 0,0175

** PSA: Ειδικό αντιγόνο του προστάτη

έναντι του σκέλους ελέγχου:

Δεδομένου του γεγονότος ότι η docetaxel χορηγούμενη κάθε εβδομάδα εμφάνισε ελαφρώς καλύτερο προφίλ ασφάλειας έναντι της docetaxel χορηγούμενης κάθε 3 εβδομάδες, είναι πιθανό συγκεκριμένοι ασθενείς να μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση της docetaxel κάθε εβδομάδα.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας ως προς τη συνολική ποιότητα ζωής.

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Μία πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη, διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της docetaxel για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα στομάχου, συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Ένα σύνολο 445 ασθενών με KPS > 70 υπό αγωγή είτε με docetaxel (T) (75 mg/m² την 1η ημέρα) σε συνδυασμό με cisplatin (C) (75 mg/m² την 1η ημέρα) και 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² ημερησίως για 5 ημέρες) ή cisplatin (100 mg/m² την 1η ημέρα) και 5-fluorouracil (1000 mg/m² ημερησίως για 5 ημέρες). Η διάρκεια του θεραπευτικού κύκλου ήταν 3 εβδομάδες για το TCF σκέλος και 4 εβδομάδες για το CF σκέλος. Ο μέσος αριθμός των κύκλων που

χορηγούνται ανά ασθενή ήταν 6 (με ένα εύρος από 1-16) για το TCF σκέλος συγκρινόμενο με το 4 (με εύρος από 1-12) για το CF σκέλος. Ο χρόνος για την εξέλιξη της νόσου (Time to progression (TTP)) ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο αξιολόγησης. Η μείωση του κινδύνου εξέλιξης ήταν 32,1% και συνδεόταν με ένα σημαντικά μεγαλύτερο TTP ($p = 0,0004$) προς όφελος του σκέλους TCF. Η συνολική επιβίωση ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη ($p = 0,0201$) για το σκέλος TCF με κίνδυνο μείωσης της θνησιμότητας 22,7%. Τα συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Τελικό σημείο	TCF n = 221	CF n = 224
Μέσος TTP (μήνες) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	1,473 (1,189-1,825)	
*Τιμή p	0,0004	
Μέσος χρόνος επιβίωσης (μήνες) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Εκτίμηση 2 ετών (%)	18,4	8,8
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	1,4293 (1,041-1,606)	
*Τιμή p	0,0201	
Συνολικός ρυθμός απόκρισης (CR+PK) (%)	36,7	25,4
Τιμή p	0,0106	
Εξέλιξη της νόσου ως καλύτερη συνολικά απόκριση (%)	16,7	25,9

* Δοκιμασία στρωματοποίησης log-rank

Η ανάλυση των υποομάδων όπως αυτές ορίστηκαν με βάση την ηλικία, το γένος και τη φυλή ήταν με συνέπεια προς όφελος του σκέλους TCF σε σύγκριση με το σκέλος CF.

Μία ενημερωμένη ανάλυση επιβίωσης που διενεργήθηκε με μέσο χρόνο παρακολούθησης τους 41,6 μήνες δεν έδειξε πλέον μία στατιστικά σημαντική διαφορά, αν και πάντα προς όφελος του TCF δοσολογικού σχήματος και έδειξε ότι το όφελος του TCF έναντι του CF παρατηρήθηκε ξεκάθαρα στο διάστημα επαλήθευσης μεταξύ 18 και 30 μηνών.

Η συνολική ποιότητα ζωής και τα αποτελέσματα κλινικού όφελους έδειξαν με συνέπεια βελτίωση προς όφελος του σκέλους TCF. Ασθενείς υπό αγωγή με TCF είχαν μεγαλύτερο χρόνο για το 5% της οριστικής επιδείνωσης της συνολικής κατάστασης της υγείας στο ερωτηματολόγιο QLQ-C30 ($p = 0,0121$) και μεγαλύτερο χρόνο για την οριστική επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης κατά Karnofsky ($p = 0,0088$) σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό αγωγή με CF.

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN) αξιολογήθηκε σε μία φάσης III, πολυκεντρική, ανοικτής αγωγής τυχαιοποιημένη μελέτη (TAX323). Σε αυτή τη μελέτη, 358 ασθενείς με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο SCCHN και κατάσταση απόδοσης κατά WHO 0 ή 1, τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα δύο σκέλη της θεραπείας. Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν 75 mg/m² docetaxel (T), ακολουθούμενη από cisplatin (P) 75 mg/m² ακολουθούμενη από 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² την ημέρα ως μία συνεχή έγχυση για 5 ημέρες. Το σχήμα αυτό χορηγείτο κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους

θεραπείας σε περίπτωση παρατήρησης τουλάχιστον μίας ελάσσονος ανταπόκρισης ($\geq 25\%$ μείωση του δισδιάστατου μεγέθους του όγκου) μετά από 2 κύκλους θεραπείας. Κατά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων και ένα μέγιστο μεσοδιάστημα 7 εβδομάδων, οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν ακτινοθεραπεία (RT) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου για 7 εβδομάδες (TPF/RT). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της υπό σύγκριση ουσίας, έλαβαν cisplatin (P) 100 mg/m² ακολουθούμενη από 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² την ημέρα για 5 ημέρες. Αυτό το σχήμα χορηγείτο κάθε τρεις εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας σε περίπτωση παρατήρησης τουλάχιστον μίας ελάσσονος ανταπόκρισης ($\geq 25\%$ μείωση του δισδιάστατου μεγέθους του όγκου) έπειτα από 2 κύκλους θεραπείας. Κατά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων και ένα μέγιστο μεσοδιάστημα 7 εβδομάδων, οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν ακτινοθεραπεία (RT) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου για 7 εβδομάδες (PF/RT). Τοπικοπεριοχική θεραπεία με ακτινοβολία μεταδιδόταν είτε με ένα συμβατικό κλάσμα (1,8 Gy - 2,0 Gy άπαξ ημερησίως, 5 ημέρες την εβδομάδα για μία συνολική δόση 66 έως 70 Gy), είτε με επιταχυνόμενα/υπερκλασματοποιημένα σχήματα ακτινοθεραπείας (δισ ημερησίως, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 6 ωρών, 5 ημέρες την εβδομάδα). Για τα επιταχυνόμενα σχήματα υπήρχε σύσταση για μία συνολική δόση 70 Gy και για τα υπερκλασματοποιημένα σχήματα για μία συνολική δόση 74 Gy. Η χειρουργική εκτομή επιτρεπόταν έπειτα από τη χημειοθεραπεία, και πριν ή μετά την ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς στο σκέλος TPF έλαβαν αντιβιοτική προφυλακτική θεραπεία με ciprofloxacin 500 mg από του στόματος δις ημερησίως για 10 ημέρες, ξεκινώντας κατά την ημέρα 5 κάθε κύκλου, ή το ισοδύναμο αυτού. Το κύριο τελικό σημείο αξιολόγησης αυτής της μελέτης, η ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (PFS), ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στο σκέλος TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF, $p = 0,0042$ (διάμεση PFS: 11,4 μήνες έναντι 8,3 μηνών, αντίστοιχα) με έναν συνολικό διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 33,7 μηνών. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη υπέρ του σκέλους TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF (διάμεση OS: 18,6 μήνες έναντι 14,5 μηνών, αντίστοιχα) με μία μείωση κατά 28% του κινδύνου θνησιμότητας, $p = 0,0128$. Η αποτελεσματικότητα παρουσιάζεται στον πιο κάτω πίνακα.

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο SCCHN (Ανάλυση Πρόθεσης-Προς-Θεραπεία)

Τελικό σημείο	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Διάμεση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (μήνες) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (95% CI) *Τιμή p	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) **Τιμή p	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Καλύτερη συνολική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***Τιμή p	0,006	
Καλύτερη συνολική ανταπόκριση στη θεραπεία της μελέτης [χημειοθεραπεία +/- ακτινοθεραπεία] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***Τιμή p	0,006	
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία ± ακτινοθεραπεία (μήνες) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) **Τιμή p	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Μία αναλογία κινδύνου μικρότερη του 1 ευνοεί το συνδυασμό docetaxel + cisplatin + 5-FU

*Μοντέλο Cox (προσαρμογή για πρωτοπαθή εστία όγκου, κλινικά στάδια T και N και φυσική κατάσταση σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ.)

**Δοκιμασία log-rank

***Δοκιμασία Chi-square

Παράμετροι ποιότητας ζωής

Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με TPF εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη επιδείνωση στη συνολική βαθμολογία υγείας σε σύγκριση με εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με PF (p = 0,01, με χρήση της κλίμακας EORTC QLQ-C30).

Παράμετροι κλινικού οφέλους

Η κλίμακα κατάστασης απόδοσης, για τις υποκλίμακες κεφαλής και τραχήλου (PSS-HN) που σχεδιάστηκαν για να μετρήσουν τη δυνατότητα κατανόησης του λόγου, την ικανότητα του ασθενούς να τρώει σε δημόσιο χώρο και την κανονικότητα της διατροφής, ευνοούσε σημαντικά το σκέλος TPF σε σύγκριση με το PF.

Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης κατά WHO ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στο σκέλος TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF. Η βαθμολογία της έντασης του άλγους βελτιώθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στις δύο ομάδες, υποδηλώνοντας επαρκή διαχείριση του άλγους.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με τοπικά προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN) αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτής αγωγής, φάσης III μελέτη (TAX324). Σε αυτή τη μελέτη, 501 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο SCCHN και κατάσταση απόδοσης κατά WHO 0 ή 1, τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα δύο σκέλη της θεραπείας. Τον πληθυσμό της μελέτης αποτελούσαν ασθενείς με πρακτικά ανεγχείρητη νόσο, ασθενείς με μικρή πιθανότητα ίασης μέσω εγχείρησης και ασθενείς που στόχευαν σε διατήρηση του οργάνου. Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας απευθυνόταν μόνο στα τελικά σημεία επιβίωσης ενώ η επιτυχία προστασίας του οργάνου δεν είχε ανακύψει επίσημα. Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν 75 mg/m² docetaxel (T) με ενδοφλέβια έγχυση την 1η ημέρα ακολουθούμενη από cisplatin (P) 100 mg/m², χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg/m²/ημέρα 5-fluorouracil (F) από την 1η έως την 4η ημέρα. Τα σχήματα επαναλαμβάνονταν κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν χημειοακτινοθεραπεία (CRT) σύμφωνα με το πρωτόκολλο (TPF/CRT). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της υπό σύγκριση ουσίας, έλαβαν cisplatin (P) 100 mg/m² χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg/m²/ημέρα 5-fluorouracil (F) από την 1η έως την 5η ημέρα. Τα σχήματα επαναλαμβάνονταν κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν CRT σύμφωνα με το πρωτόκολλο (PF/CRT).

Οι ασθενείς που ανήκαν και στα δύο σκέλη της θεραπείας επρόκειτο να λάβουν CRT για 7 εβδομάδες ακολουθούμενη από εισαγωγή χημειοθεραπείας με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων και όχι αργότερα από 8 εβδομάδες μετά από την έναρξη του τελευταίου κύκλου (22η - 56η ημέρα του τελευταίου κύκλου). Κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας χορηγείτο carboplatin (AUC 1,5) εβδομαδιαία με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας μίας ώρας για 7 δόσεις το μέγιστο. Η ακτινοβολία μεταδιδόταν με εξοπλισμό πολύ υψηλής τάσης, εφαρμόζοντας εφάπαξ ημερήσια κλασματοποίηση (2 Gy την ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα για 7 εβδομάδες, συνολικής δόσης 70-72 Gy). Η επέμβαση στην αρχική θέση της νόσου ή/και του τραχήλου μπορούσε να ληφθεί υπόψη οποιαδήποτε στιγμή μετά από την ολοκλήρωση της CRT. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης που ανήκαν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν προληπτικά αντιβιοτικά. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας αυτής της μελέτης, η συνολική επιβίωση (OS) ήταν σημαντικά μακρύτερο (δοκιμασία log-rank, p = 0,0058) συγκρίνοντας το σχήμα με την docetaxel έναντι του PF (μέση OS: 70,6 έναντι 30,1 μήνες, αντίστοιχα), με μια μείωση κατά 30% του κινδύνου θνησιμότητας σε σύγκριση με το PF (αναλογία κινδύνου (HR) = 0,70, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) = 0,54-0,90) με συνολικό διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 41,9 μήνες. Το δευτερεύον τελικό σημείο, PFS, έδειξε μια μείωση κατά 29% του κινδύνου της εξέλιξης ή του θανάτου και βελτίωση 22 μηνών στη διάμεση PFS (35,5 μήνες για το σχήμα TPF και 13,1 για το PF). Αυτό ήταν επίσης στατιστικά σημαντικό με αναλογία κινδύνου 0,71, 95% CI 0,56,-0,90, δοκιμασία log-rank, p = 0,004. Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα.

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών
με τοπικά προχωρημένο SCCHN (Ανάλυση Πρόθεσης-Προς-Θεραπεία)

Τελικό σημείο	Docetaxel + Cis + 5-FU N=255	Cis + 5-FU N=246
Διάρκεια συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI) Αναλογία κινδύνου: (95% CI) *Τιμή ρ	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Διάρκεια ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (μήνες) (95% CI) Αναλογία κινδύνου: (95% CI) **Τιμή ρ	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (CR + PR) στη χημειοθεραπεία (%) (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***Τιμή ρ	0,070	
Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (CR+ PR) στη θεραπεία της μελέτης [χημειοθεραπεία +/- χημειοακτινοθεραπεία] (%) (95% CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***Τιμή ρ	0,209	

Μια αναλογία κινδύνου μικρότερη του 1 ευνοεί το συνδυασμό docetaxel + cisplatin + fluorouracil

*Μη προσαρμοσμένη δοκιμασία log-rank

**Μη προσαρμοσμένη δοκιμασία log-rank, χωρίς προσαρμογή για πολλαπλές

συγκρίσεις ***Δοκιμασία Chi-square, χωρίς προσαρμογή για πολλαπλές συγκρίσεις

NA: Δεν εφαρμόζεται

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της docetaxel έχει μελετηθεί σε ενήλικες καρκινοπαθείς μετά από χορήγηση 20-115 mg/m² κατά τη διάρκεια μελετών φάσης I. Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της docetaxel είναι ανεξάρτητα της δόσης και ακολουθούν ένα τριδιαμερισματικό φαρμακοκινητικό μοντέλο με χρόνους ημιζωής για τις φάσεις α, β και γ, 4 min, 36 min και 11,1 h, αντιστοίχως. Η βραδεία τελευταία φάση οφείλεται, εν μέρει, σε σχετικώς βραδεία εκροή της docetaxel από το περιφερικό διαμέρισμα. Μετά από τη χορήγηση δόσης 100 mg/m² με έγχυση μίας ώρας η μέση συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 3,7 µg/ml και η αντίστοιχη τιμή AUC 4,6 h.µg/ml. Οι μέσες τιμές για τη συνολική κάθαρση και τον όγκο κατανομής στη σταθεροποιημένη φάση (steady state) ήταν 21 l/h/m² και 113 l, αντιστοίχως. Η μεταβολή της συνολικής κάθαρσης, που οφείλεται σε ιδιοσυγκρασιακούς παράγοντες, ήταν περίπου 50%. Η docetaxel συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό μεγαλύτερο από 95%.

Μια μελέτη με ¹⁴C-docetaxel διεξήχθη σε τρεις καρκινοπαθείς. Η docetaxel απομακρύνθηκε, σε επτά ημέρες, τόσο με τα ούρα όσο και με τα κόπρανα, μέσω οξειδωτικού μεταβολισμού της ομάδας του τριτοταγούς βουτυλεστέρα στο κυτόχρωμα P450. Η απέκκριση από τα ούρα και τα κόπρανα ήταν περίπου 6% και 75% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας αντιστοίχως. Σχεδόν 80% της ραδιενέργειας που ανακτάται στα κόπρανα απεκκρίνεται κατά τη διάρκεια του πρώτου 48ωρου με τη μορφή ενός κύριου και τριών δευτερευόντων ανενεργών μεταβολιτών καθώς και σε πολύ μικρές ποσότητες αμετάβλητου φαρμακευτικού προϊόντος.

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμών διεξήχθη με τη docetaxel σε 577 ασθενείς. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που υπολογίστηκαν με βάση το μοντέλο πλησίαζαν πολύ εκείνες που υπολογίστηκαν από τις μελέτες της φάσης I. Η φαρμακοκινητική της docetaxel δεν επηρεάστηκε από την ηλικία ή το φύλο του ασθενούς. Σε έναν μικρό αριθμό ασθενών (n = 23) τα δεδομένα των κλινικών εξετάσεων υποδηλώνουν μία ήπια ηπατική δυσλειτουργία (τιμές ALT, AST 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα σε συνδυασμό με τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα). Η ολική κάθαρση ήταν κατά μέσο όρο 27% χαμηλότερη (βλ. παράγραφο 4.2). Η κάθαρση της docetaxel δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με μικρή ή μέτρια κατακράτηση υγρών και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή κατακράτηση υγρών.

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό, η docetaxel δεν επηρεάζει την κάθαρση της doxorubicin και τα επίπεδα της doxorubicinol (μεταβολίτης της doxorubicin) στο πλάσμα. Οι φαρμακοκινητικές της docetaxel, της doxorubicin και της κυκλοφωσφαμίδης δεν επηρεάζονται από τη συγχορήγησή τους.

Μελέτη φάσης I με αντικείμενο την αξιολόγηση της επίδρασης της capecitabine στη φαρμακοκινητική της docetaxel και αντίστροφα, δεν έδειξε καμία επίδραση της capecitabine στη φαρμακοκινητική της docetaxel (C_{max} και AUC) και καμία επίδραση της docetaxel στη φαρμακοκινητική ενός από τους μεταβολίτες που σχετίζονται με την capecitabine, του 5-DFUR.

Η κάθαρση της docetaxel κατά τη θεραπεία συνδυασμού με cisplatin ή carboplatin ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε με μονοθεραπεία. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της cisplatin που χορηγήθηκε αμέσως μετά την έγχυση docetaxel είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε με cisplatin ως μονοθεραπεία.

Η χορήγηση συνδυασμού docetaxel, cisplatin και 5-fluorouracil σε 12 ασθενείς με συμπαγείς όγκους δεν είχε επίδραση στην φαρμακοκινητική του κάθε φαρμακευτικού προϊόντος ξεχωριστά.

Η επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel μελετήθηκε σε 42 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε με την πρότυπη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή δεξαμεθαζόνης. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η καρκινογόνος δράση της docetaxel δεν έχει μελετηθεί.

Έχει δειχθεί ότι η docetaxel προκαλεί μεταλλάξεις στην *in vitro* δοκιμασία μικροπυρηνικών και χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε κύτταρα CHO-K1 και στην *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία στο μυ. Εντούτοις, δεν προκάλεσε μεταλλάξεις στη δοκιμασία Αιηεδ ή στη δοκιμασία CHO/HGPRT γονιδιακής μετάλλαξης. Τα αποτελέσματα αυτά είναι συμβατά με τη φαρμακολογική δράση της docetaxel.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους όρχεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε τρωκτικά αποδεικνύουν ότι η docetaxel μπορεί να βλάψει την ανδρική γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διαλύτης:

Αιθανόλη, άνυδρη

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στο λήμμα 6.6.

Μην χρησιμοποιείτε εξοπλισμό ή συσκευές από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC). Το Docefrez δεν είναι συμβατό με εξοπλισμό ή συσκευές από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC).

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο

24 μήνες

Ανασυσταμένο διάλυμα

Το ανασυσταμένο διάλυμα περιέχει 24 mg/ml docetaxel και θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση είναι αποδεδειγμένη για 8 ώρες για το ανασυσταμένο διάλυμα, εφόσον φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεταξύ 2°C και 8°C ή μικρότερη από 25°C, και 4 ώρες για το τελικό διάλυμα προς έγχυση σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το ανασυσταμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση καθώς και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη αποκλειστικά του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία μεταξύ 2°C έως 8°C, εκτός και αν η ανασύσταση και περαιτέρω αραιώση έλαβαν χώρα σε ελεγχόμενες και αποδεδειγμένα άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στην αρχική του συσκευασία ώστε να προστατεύεται από το φως.

Για συνθήκες φύλαξης του ανασυσταμένου και αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Docefrez 80 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Φιαλίδιο κόνις:

15 ml άχρωμο φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με γκρίζο βρωμοβουτυλικό ελαστικό πώμα που σφραγίζεται από έντονο κόκκινο αποσπώμενο δακτύλιο ασφαλείας από αλουμίνιο.

Φιαλίδιο διαλύτη:

5 ml άχρωμο φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με γκρίζο βρωμοβουτυλικό ελαστικό πώμα που σφραγίζεται από καφέ αποσπώμενο δακτύλιο ασφαλείας από αλουμίνιο.

Κάθε συσκευασία περιέχει:

- ένα φιαλίδιο μίας δόσης κόνις με 80 mg docetaxel (συν 18% υπερπλήρωση: 94,4 mg), και
- ένα φιαλίδιο μίας δόσης διαλύτη με 4 ml διαλύτη για το docefrez (35,4% κατά βάρος αιθανόλη σε πολυσορβικό 80).

Η υπερπλήρωση περιλαμβάνεται ώστε να διασφαλισθεί, μετά την αραίωση με όλο το περιεχόμενο του συνοδευτικού φιαλιδίου του διαλύτη, η ύπαρξη ελάχιστου εξαγωγίμου όγκου ανασυσταμένου πυκνού διαλύματος που περιέχει 20 mg ή 80 mg docetaxel.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η docetaxel είναι αντινεοπλασματικός παράγοντας και, όπως ισχύει και στην περίπτωση άλλων δυνητικά κυτταροτοξικών ουσιών, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την παρασκευή των διαλυμάτων με docetaxel. Θα πρέπει να ακολουθείται η κατάλληλη άσηπτη μέθοδος σε όλα τα στάδια .

Σε περίπτωση που η κόνις docetaxel, το ανασυσταμένο πυκνό διάλυμα ή το διάλυμα προς έγχυση έρθουν σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως και επιμελώς με σαπούνι και νερό την περιοχή. Σε περίπτωση που η κόνις Docetaxel, το ανασυσταμένο πυκνό διάλυμα ή το διάλυμα προς έγχυση έρθουν σε επαφή με τους βλεννογόνους, πλυθείτε αμέσως και επιμελώς με νερό.

Τόσο το ανασυσταμένο πυκνό διάλυμα όσο και το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να ελέγχονται οπτικά πριν τη χρήση. Εάν το διάλυμα περιέχει ίζημα θα πρέπει να απορρίπτεται.

Μην χρησιμοποιείτε εξοπλισμό ή συσκευές από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC). Το Docefrez δεν είναι συμβατό με εξοπλισμό ή συσκευές από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC).

Το Docefrez κόνις και διαλύτης για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Οδηγίες για ανασύσταση του πυκνού διαλύματος

Ενδέχεται να απαιτείται πάνω από ένα φιαλίδιο ώστε να επιτευχθεί η απαιτούμενη δόση για τον ασθενή. Για παράδειγμα, δόση 140 mg docetaxel απαιτεί μία συσκευασία 80 mg και τρεις συσκευασίες 20 mg. Αφήστε τον απαιτούμενο αριθμό φιαλιδίων κόνις Docefrez για 5 λεπτά ώστε να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μεταξύ 15 °C - 25 °C).

Χρησιμοποιείτε μία σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα για να αποσπάσετε ολόκληρο το περιεχόμενο του κατάλληλου αριθμού φιαλιδίων διαλύτη για το Docefrez και κατόπιν εγχύστε το περιεχόμενο της σύριγγας στα αντίστοιχα φιαλίδια κόνις Docefrez.

Ανακινήστε καλά ώστε να διαλυθεί πλήρως η κόνις (η κόνις θα διαλυθεί σε λιγότερο από 90 δευτερόλεπτα).

Το ανασυσταμένο διάλυμα περιέχει περίπου 24 mg/ml docetaxel και θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του.

Προετοιμασία του πυκνού διαλύματος έγχυσης

Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο περιέχει εξαγωγίμο όγκο περίπου 3,36 ml πυκνού διαλύματος, που αντιστοιχεί σε περίπου 80 mg docetaxel. Ο όγκος του πυκνού διαλύματος (24 mg/ml docetaxel) που αντιστοιχεί στην απαιτούμενη δόση (σε mg) για τον ασθενή θα πρέπει να αποσπασθεί (από τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων) με χρήση διαβαθμισμένων συρίγγων με προσαρμοσμένη βελόνα.

Εγχύστε αυτόν τον όγκο πυκνού διαλύματος σε περιέκτη ή φιάλη έγχυσης περιεκτικότητας 250 ml, που περιέχει είτε διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) ή διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση.

Εάν απαιτείται δόση μεγαλύτερη των 200 mg docetaxel, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσο έγχυσης μεγαλύτερου όγκου, ώστε η συγκέντρωση της docetaxel στο τελικό διάλυμα προς έγχυση να μην υπερβεί τα 0,74 mg/ml.

Αναμίξτε με το χέρι το διάλυμα που περιέχεται στον περιέκτη ή στη φιάλη έγχυσης, χρησιμοποιώντας περιστροφικές κινήσεις.

Μέθοδος χορήγησης

Το διάλυμα έγχυσης docetaxel θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 ωρών από την παρασκευή του και θα πρέπει να χορηγείται με ασηπτική μέθοδο ως έγχυση 1 ώρας σε θερμοκρασία δωματίου και συνθήκες κανονικού φωτισμού.

Απόρριψη

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή κάθε υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/630/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10Μάιος2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<{MM/EEEE}>

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

Λεπτομερείς πληροφορίες για το προϊόν διατίθενται στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΛΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.)

• **ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Δεν εφαρμόζεται.

• **ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ**

Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως περιγράφεται στην έκδοση 6 (Ιανουάριος 2010) που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.1. της Αίτησης για χορήγηση Άδειας Κυκλοφορίας, έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί πριν και κατά τη διάρκεια κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου

Δεν εφαρμόζεται

Η αίτηση βασίζεται σε ένα φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς για το οποίο δεν έχουν προσδιορισθεί ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια οι οποίες να απαιτούν συγκεκριμένες ενέργειες ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

ΕΠΠΑ

Το χρονοδιάγραμμα υποβολής των ΕΠΠΑ πρέπει να ακολουθεί το χρονοδιάγραμμα ΕΠΠΑ του προϊόντος αναφοράς.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η χρήση για κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΙΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

Χάρτινη συσκευασία 20 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Docefrez 20 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Docetaxel

2.ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο μίας δόσης περιέχει 20 mg docetaxel (άνδρη). Μετά την ανασύσταση, 1 ml περιέχει 24 mg docetaxel.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Διαλύτης:
Πολυσορβικό 80 και αιθανόλη, άνδρη

Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο κόνις
1 φιαλίδιο διαλύτη

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύετε το προϊόν πριν από τη χρήση. Για εφάπαξ χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση, μετά την ανασύσταση και τη διάλυση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ.

Ειδικές προφυλάξεις κατά το χειρισμό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στην αρχική του συσκευασία ώστε να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή κάθε υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/630/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Ετικέτα φιαλιδίου κόνις 20 mg/ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Docefrez 20 mg κόνις για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Docetaxel

ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύετε το προϊόν πριν από τη χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

20 mg docetaxel (άνυδρη)

Μετά την ανασύσταση, το 1 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 24 mg docetaxel (άνυδρη).

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ

Ειδικές προφυλάξεις κατά το χειρισμό

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Ετικέτα φιαλιδίου διαλύτη για Docefrez 20 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΔΙΑΛΥΤΗΣ για το Docefrez 20 mg

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml (35,4% κατά βάρος αιθανόλη σε πολυσorbitικό 80)

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Χάρτινη συσκευασία 80 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Docefrez 80 mg, κόνις και διαλύτης για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Docetaxel

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο μίας δόσης περιέχει 80 mg docetaxel (άνυδρη). Μετά την ανασύσταση, 1 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 24 mg/ml docetaxel

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Διαλύτης:
Πολυσορβικό 80 και αιθανόλη, άνυδρη

Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο κόνις
1 φιαλίδιο διαλύτη

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύετε το προϊόν πριν από τη χρήση. Για εφάπαξ χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση, μετά την ανασύσταση και τη διάλυση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ

Ειδικές προφυλάξεις κατά το χειρισμό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στην αρχική του συσκευασία ώστε να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή κάθε υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/630/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Ετικέτα φιαλιδίου κόνις 80 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Docefrez 80 mg κόνις για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Docetaxel

ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύετε το προϊόν πριν από τη χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

80 mg docetaxel (άνδρη)

Μετά την ανασύσταση 1 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 24 mg/ml docetaxel (άνδρη).

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ

Ειδικές προφυλάξεις κατά το χειρισμό

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα φιαλιδίου διαλύτη 80 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύτης για Docefrez 80 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 4 ml διαλύτη (35,4% κατά βάρος αιθανόλη σε πολυσορβικό 80)

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ
Docefrez 20 mg πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
docetaxel

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το DOCEFREZ και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το DOCEFREZ
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το DOCEFREZ
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το DOCEFREZ
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ DOCEFREZ ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το DOCEFREZ περιέχει την δραστική ουσία docetaxel. Η docetaxel είναι μία ουσία που παράγεται από τις βελόνες των ελάτων και ανήκει στην ομάδα των αντικαρκινικών φαρμάκων που ονομάζονται ταξάνες.

Το DOCEFREZ χρησιμοποιείται, είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, για τη θεραπεία των παρακάτω μορφών καρκίνου:

- προχωρημένος καρκίνος του μαστού, μόνο του ή μαζί με δοξορουβικίνη ή τραστουσουμομάβη ή καπεσιταβίνη
- πρώιμος καρκίνος του μαστού με ή χωρίς προσβολή των λεμφογαγγλίων, μαζί με δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη
- μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC), μόνο του ή μαζί με σισπλατίνη
- καρκίνος του προστάτη, μαζί με πρεδνισόνη ή πρεδνισολόνη
- μεταστατικός καρκίνος του στομάχου, μαζί με σισπλατίνη και 5-φλουοουρακίλη
- καρκίνος κεφαλής και τραχήλου, μαζί με σισπλατίνη και 5-φλουοουρακίλη.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ DOCEFREZ

Δεν πρέπει να σας χορηγείται το DOCEFREZ

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στη docetaxel ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του DOCEFREZ.
- σε περίπτωση που ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας είναι πολύ χαμηλός.
- σε περίπτωση που έχετε μία σοβαρή ασθένεια του ήπατος.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Docefrez

Ενημερώστε το γιατρό σας αν έχετε:

- καρδιακά προβλήματα
- ηπατικά προβλήματα
- νεφρικά προβλήματα

Πριν από κάθε δόση Docefrez, πρέπει να κάνετε εξετάσεις αίματος για να ελέγχεται ο αριθμός των αιμοκυττάρων σας και η ηπατική σας λειτουργία.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Ενημερώστε το γιατρό σας ή το νοσηλευτικό προσωπικό αν λαμβάνετε ή αν έχετε λάβει πρόσφατα οποιοδήποτε άλλο φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε το γιατρό σας αν χρησιμοποιείτε φάρμακα που περιέχουν οποιαδήποτε από τις ακόλουθες δραστικές ουσίες:

- ριτοναβίρη και άλλους αναστολείς προτεάσης, που χορηγούνται σε ασθενείς με HIV/AIDS
- κετοконаζόλη και ιτρακοναζόλη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιακών λοιμώξεων
- κυκλοσπορίνη, που χορηγείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. μετά από μεταμοσχεύσεις)
- ερυθρομυκίνη, αντιβιοτικό που χορηγείται για τις βακτηριακές λοιμώξεις.

Κύηση

Πριν λάβετε οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή, συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Εάν είστε έγκυος δεν πρέπει να λαμβάνετε το Docefrez, εκτός εάν σας έχει επιτραπεί από το γιατρό σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Docefrez δεν πρέπει να μείνετε έγκυος και πρέπει να λαμβάνετε τις κατάλληλες αντισυλληπτικές προφυλάξεις, καθώς το Docefrez μπορεί να είναι επιβλαβές για το αγέννητο μωρό. Εάν διαπιστώσετε ότι μείνατε έγκυος ενώ λαμβάνετε τη θεραπεία, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.

Εάν είστε άνδρας, και λαμβάνετε θεραπεία με Docefrez, συνιστάται να μην τεκνοποιείτε για διάστημα μέχρι και 6 μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, και να συμβουλευτείτε κάποιον ειδικό για τη διατήρηση του σπέρματός σας πριν από την έναρξη της θεραπείας, καθώς η docetaxel μπορεί να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα.

Θηλασμός

ΔΕΝ πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με DOCEFREZ.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Docefrez στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, δεδομένου ότι μπορεί να προκαλέσει ζάλη, κόπωση και λιποθυμία, δεν θα πρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα αν νιώσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Docefrez

Ο διαλύτης περιέχει μικρές ποσότητες αιθανόλης (αλκοόλη), λιγότερο από 100 mg ανά δόση.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ DOCEFREZ

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση που πρέπει να λάβετε σύμφωνα με την επιφάνεια του σώματός σας σε m² (εξαρτάται από το βάρος και το ύψος σας) και τη γενική σας κατάσταση.

Το Docefrez διατίθεται από επαγγελματίες ιατρούς σε νοσοκομεία. Χορηγείται μέσω ενδοφλέβιου ορρού (ενδοφλέβια έγχυση) για περίπου μία ώρα. Συνήθως η έγχυση του Docefrez πραγματοποιείται κάθε τρεις εβδομάδες.

Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση ή/και τη συχνότητα της χορήγησης ανάλογα με τα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματός σας, με τη γενική σας κατάσταση και με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Ενημερώστε το γιατρό σας ή το νοσηλευτικό προσωπικό αν έχετε πυρετό, διάρροια, ερεθισμούς στη στοματική κοιλότητα, αίσθηση μούδιασματος ή τσιμπήματος από βελόνες.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας χορηγήσει άλλα φάρμακα πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Docefrez:

- για την ελαχιστοποίηση των αλλεργικών αντιδράσεων και της κατακράτησης υγρών (προ-θεραπεία από το στόμα με κροτικοειδές, όπως η δεξαμεθαζόνη),
- για τη διέγερση του μυελού των οστών σας προκειμένου να παράξει περισσότερα αιμοκύτταρα (π.χ. φιλγραστίμη).

Για οποιαδήποτε περαιτέρω διευκρίνιση σε σχέση με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, συμβουλευτείτε το γιατρό σας ή το νοσηλευτικό προσωπικό.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, το Docefrez ενδέχεται να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ωστόσο δεν εμφανίζονται σε όλες τις περιπτώσεις.

Μεως όλα τα φάρμακα, το Docefrez ενδέχεται να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες- πολύ όλα τα φάρμακα, το Docefrez ενδέχεται να προκαλέσει ανεπιθύμη- συχνές/λα τα φάρμακα, το Docefrez ενδέχεται να προκαλ- όχινές/λα τα φάρμνίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 1.000

- σπάνια/τα φάρμνίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 1.000- πολύ/τα φάρμνίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 1.000 ανεπιθύμητε- μη γνωστές: δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του Docefrez, όταν αυτό χορηγείται μόνο του, είναι η μείωση του αριθμού των ερυθρών ή των λευκών αιμοσφαιρίων, η αλωπεκία, η ναυτία, ο έμετος, οι ερεθισμοί στη στοματική κοιλότητα, η διάρροια και η κόπωση (όλες πολύ συχνές).

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το νοσηλευτικό προσωπικό κατά τη διάρκεια ή μετά την έγχυση, αν παρατηρήσετε κάποια από τα ακόλουθα συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης (πολύ συχνά):

- ερυθρότητα, δερματικές αντιδράσεις, κνησμός
- σφίξιμο στο στήθος, δυσκολία στην αναπνοή
- πυρετός ή ρίγη
- οσφυαλγία
- χαμηλή αρτηριακή πίεση.

Άλλες πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- πυρετός*: ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το νοσηλευτικό προσωπικό
- λοιμώξεις, όπως πνευμονία και σηψαιμία
- μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία, με συμπτώματα όπως ωχρότητα, αδυναμία)

- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ενδέχεται να σας καταστήσουν πιο επιρρεπή σε λοιμώξεις)
- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (αυξημένος κίνδυνος απρόσμενης αιμορραγίας)
- αλλεργικές αντιδράσεις (δείτε παραπάνω)
- πονοκέφαλος*, αϋπνία*
- αίσθηση μούδιασματος ή τσιμπήματος από βελόνες, διαταραχές της γεύσης (λόγω φθοράς των νεύρων)
- πόνος στις ενώσεις των μυών
- οφθαλμική φλεγμονή ή αυξημένη κόπωση των οφθαλμών
- οίδημα λόγω της διασποράς υγρών από τους λεμφαδένες σε ασυνήθιστα σημεία
- οίδημα στα χέρια, τις πατούσες και τα πόδια
- δύσπνοια, βήχας*
- καταρροή, φλεγμονή στο λαιμό και τη μύτη*
- ρινική αιμορραγία
- ερεθισμοί στη στοματική κοιλότητα
- ναυτία, έμετος, δυσπεψία*, κοιλόπονος*
- διάρροια, δυσκοιλιότητα*
- τριχόπτωση
- κοκκίνισμα και οίδημα στις παλάμες ή στις πατούσες σας, που μπορούν να προκαλέσουν ξεφλούδισμα του δέρματος (μπορεί να εμφανιστεί επίσης στους βραχίονες, στο πρόσωπο ή στο σώμα)*
- αλλαγή στο χρώμα των νυχιών σας*, και ενδεχόμενη αποκόλλησή τους
- μυαλγίες, οσφυαλγία ή πόνος στα κόκαλα*
- αλλαγή ή διακοπή εμμήνου ρήσεως*
- κόπωση, πόνος, συμπτώματα γρίπης*
- απώλεια όρεξης (ανορεξία), λήψη ή απώλεια βάρους*

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- μυκητιακή λοίμωξη στη στοματική κοιλότητα (στοματική καντιντίαση)
- αφυδάτωση
- ζάλη, εξασθένηση ακοής
- μείωση της αρτηριακής πίεσης (υπόταση), καρδιακή ανεπάρκεια, ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί (αρρυθμία)
- ξηροστομία, δύσκολη ή επώδυνη κατάποση, φλεγμονή στον οισοφάγο (οισοφαγίτιδα)
- αιμορραγία
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα (στις εξετάσεις αίματος)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- λιποθυμία
- στο σημείο της ένεσης, δερματικές αντιδράσεις, φλεγμονή της φλέβας ή οίδημα
- φλεγμονή του παχέως και του λεπτού εντέρου, διάτρηση του εντέρου
- θρόμβωση του αίματος.

Όταν το Docefrez χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, η συχνότητα ή η σφοδρότητα κάποιων ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να αυξηθεί. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που επισημαίνονται με «*» έχουν αναφερθεί σε περιπτώσεις χρήσης του Docefrez σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το νοσηλευτικό προσωπικό.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ DOCEFREZ

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Μην χρησιμοποιείτε το Docefrez μετά την ημερομηνία λήξης, η οποία αναγράφεται στη χάρτινη συσκευασία και στο φιαλίδιο με την επισήμανση EXP.

Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στην αρχική του συσκευασία ώστε να προστατεύεται από το φως.

Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την προετοιμασία του.

Το ανασυσταμένο διάλυμα είναι χημικά και φυσικά σταθερό κατά τη χρήση για 8 ώρες, όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεταξύ 2°C και 8°C ή κάτω από 25°C και το τελικό διάλυμα προς έγχυση για 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Η έγχυση πρέπει να πραγματοποιείται μέσα σε 4 ώρες σε θερμοκρασία κάτω από 25 °C.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στην αποχέτευση ή μαζί με τα οικιακά απορρίμματα. Συμβουλευτείτε το φαρμακοποιό σας για τους τρόπους απόρριψης των φαρμάκων που δεν χρειάζεστε πλέον. Αυτά τα μέτρα βοηθούν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Docefrez

- Η δραστική ουσία είναι η δοσεταξέλη (docetaxel).

Docefrez 20 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 20 mg docetaxel (άνυδρη). Μετά την ανασύσταση, 1 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 24 mg docetaxel. Ο διαλύτης περιέχει 35,4% κατά βάρος αιθανόλη και πολυσορβικό 80.

Μορφή του Docefrez και περιεχόμενα της συσκευασίας

Docefrez 20 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση:

Φιαλίδιο κόνις: Το Docefrez είναι μια λευκή λυόφιλη κόνις, που παρέχεται μέσα σε ένα διαφανές γυάλινο φιαλίδιο με γκρι λαστιχένιο πώμα χωρίς λάτεξ και πράσινο σφράγισμα από αλουμίνιο.

Φιαλίδιο διαλύτη: 1 ml διανγούς, άχρωμου διαλύτη που παρέχεται μέσα σε ένα γυάλινο φιαλίδιο με γκρι λαστιχένιο πώμα χωρίς λάτεξ και μπλε σφράγισμα από αλουμίνιο.

Κάθε συσκευασία περιέχει: 1 φιαλίδιο κόνις και 1 φιαλίδιο διαλύτη.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Ολλανδία

τηλ. +31 (0)23 568 5501

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

ΟΔΗΓΟΣ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΠΥΚΝΟΥ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ

ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣ ΕΓΧΥΣΗ Docefrez 20 mg ΚΑΙ ΤΟΥ ΔΙΑΛΥΤΗ DOCEFREZ

Είναι σημαντικό να διαβάσετε ολόκληρη την παρακάτω αναφερόμενη διαδικασία, πριν από την προετοιμασία είτε του διαλύματος πρόμιγμα DOCEFREZ, είτε του διαλύματος για έγχυση DOCEFREZ.

1. ΣΥΝΘΕΣΗ

Η κόνις Docefrez 20 mg είναι μια λευκή έως υπόλευκη λυόφιλη κόνις που περιέχει 20 mg (συν 22% συμπλήρωμα: 24,4 mg) docetaxel (άνυδρη). Ο διαλύτης για το Docefrez είναι ένα διάλυμα 35,4% κατά βάρος αιθανόλης (άνυδρης) σε πολυσορβικό 80.

2. ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Το DOCEFREZ διατίθεται σε φιαλίδια μίας δόσης.

Κάθε συσκευασία Docefrez 20 mg κόνις για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει ένα φιαλίδιο μίας δόσης docetaxel (άνυδρης) (20 mg με αντίστοιχο συμπλήρωμα 24,4 mg) λυόφιλης κόνις και ένα αντίστοιχο φιαλίδιο μίας δόσης με 1 ml διαλύτη που αποτελείται από 35,4% (κατά βάρος) αιθανόλη (άνυδρη) σε πολυσορβικό 80.

Το συμπλήρωμα παρέχεται προκειμένου, μετά τη διάλυση με ολόκληρο το περιεχόμενο του συνοδευτικού φιαλιδίου διαλύτη για το Docefrez, να υπάρχει ένα ελάχιστο ανασυσταμένο διάλυμα 0,84 ml με 20 mg docetaxel (άνυδρη).

Τα φιαλίδια Docefrez πρέπει να φυλάσσονται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Το Docefrez δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη χάρτινη συσκευασία και στα φιαλίδια.

2.1 Φιαλίδια κόνις Docefrez 20 mg

Docefrez 20 mg/0,5 ml κόνις για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

- Το φιαλίδιο Docefrez 20 mg περιέχει μια λευκή έως υπόλευκη λυόφιλη κόνις μέσα σε ένα σωληνοειδές διαφανές γυάλινο φιαλίδιο 5 ml με γκρι λαστιχένιο πώμα 20 mm που είναι σφραγισμένο με σκούρο πράσινο αποσπώμενο καπάκι από αλουμίνιο.
- Κάθε φιαλίδιο Docefrez 20 mg περιέχει 20 mg docetaxel (άνυδρη) (συν 22% συμπλήρωμα: 24,4 mg docetaxel).

2.2 Φιαλίδια διαλύτη Docefrez 20 mg

Ο διαλύτης για Docefrez είναι 35,4% κατά βάρος αιθανόλη σε πολυσορβικό 80.

Διαλύτης για Docefrez 20 mg, κόνις για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

- Το φιαλίδιο διαλύτη για Docefrez 20 mg είναι 1 διαφανές σωληνοειδές γυάλινο φιαλίδιο 1 ml με γκρι λαστιχένιο πώμα 20 mm τύπου από βρωμοβουτύλιο, σφραγισμένο με σκούρο μπλε αποσπώμενο καπάκι 20 mm από αλουμίνιο.
- Κάθε φιαλίδιο διαλύτη Docefrez 20 mg περιέχει 1 ml 35,4% κατά βάρος αιθανόλη σε πολυσορβικό 80

Τα συμπληρώματα περιλαμβάνονται προκειμένου να διασφαλιστεί ότι, μετά τη διάλυση με ολόκληρο το περιεχόμενο του συνοδευτικού φιαλιδίου διαλύτη, θα μπορεί να εξαχθεί από το φιαλίδιο ένα ελάχιστο ανασυσταμένο πυκνό διάλυμα που να περιέχει 20 mg ή 80 mg docetaxel.

3. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΣΦΑΛΗ ΧΕΙΡΙΣΜΟ

Το DOCEFREZ είναι αντινεοπλασματικός παράγοντας και, όπως συμβαίνει με άλλες δυννητικά τοξικές ενώσεις, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία των διαλυμάτων DOCEFREZ. Συνιστάται η χρήση γαντιών.

Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα DOCEFREZ, το διάλυμα πρόμιγμα ή το διάλυμα για έγχυση έρθουν σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως και επιμελώς με σαπούνι και νερό την περιοχή. Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα DOCEFREZ, το διάλυμα πρόμιγμα ή το διάλυμα για έγχυση έρθουν σε επαφή με τους βλεννογόνους, πλυθείτε αμέσως και επιμελώς με νερό.

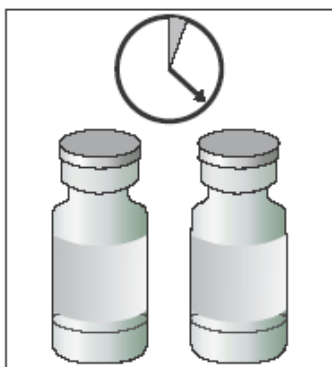
4. ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Μην χρησιμοποιείτε εξοπλισμό ή συσκευές από PVC. Το Docetaxel δεν είναι συμβατό με εξοπλισμό ή συσκευές από PVC.

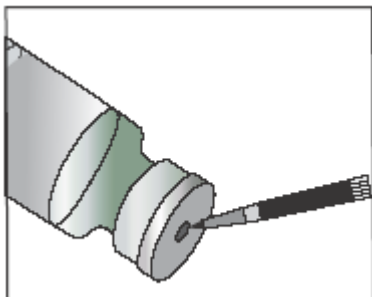
Το προϊόν Docetaxel, κόνις και διαλύτης για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση προορίζεται για μία μόνο χρήση.

4.1 Προετοιμασία του διαλύματος πρόμιγμα DOCEFREZ (10 mg docetaxel/ml)

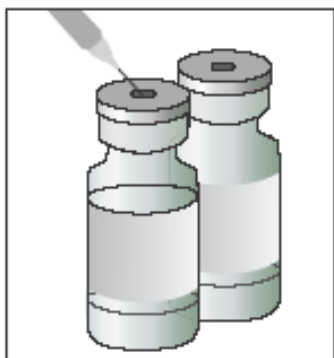
4.1.1 Εάν τα φιαλίδια φυλάσσονται υπό ψύξη, αφήστε τον κατάλληλο αριθμό κουτιών DOCEFREZ σε ηρεμία για 5 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C)



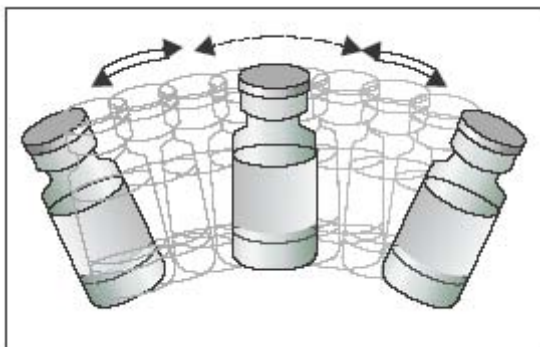
4.1.2 Χρησιμοποιείτε μια σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα, απομακρύνετε με άσηπτο τρόπο ολόκληρο το περιεχόμενο του φιαλιδίου του διαλύτη για το DOCEFREZ, αναστρέφοντας μερικώς το φιαλίδιο.



4.1.3 Ενέστε ολόκληρο το περιεχόμενο της σύριγγας στο αντίστοιχο φιαλίδιο του DOCEFREZ.

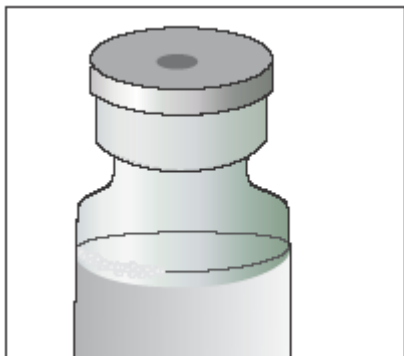


4.1.4 Αφαιρέστε τη σύριγγα και τη βελόνα και ανακινείτε καλά για πλήρη υδατοδιάλυση της κόνις.



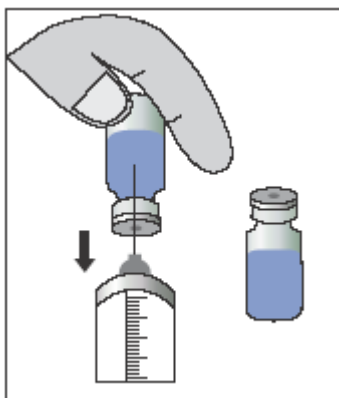
4.1.5 Αφήστε το ανασυσταμένο φιαλίδιο ακίνητο για 5 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω από 25 °C) και στη συνέχεια βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι ομοιογενές και διαυγές.

Το ανασυσταμένο διάλυμα περιέχει 24 mg/ml docetaxel κατά προσέγγιση και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Ωστόσο, το διάλυμα προμίγματος έχει αποδειχθεί ότι παραμένει χημικά και φυσικά σταθερό για 8 ώρες, εφόσον φυλάσσεται είτε σε θερμοκρασία μεταξύ 2 °C και 8 °C είτε σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω από 25 °C).



4.2 Προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης

4.2.1 Ενδέχεται να απαιτείται πάνω από ένα φιαλίδιο ανασυσταμένου διαλύματος προκειμένου να επιτευχθεί η απαιτούμενη δόση για τον ασθενή. Με βάση την απαιτούμενη δόση για τον ασθενή υπολογισμένη σε mg, αναρροφήστε ασηπτικά τον αντίστοιχο όγκο από τον κατάλληλο αριθμό ανασυσταμένων διαλυμάτων, χρησιμοποιώντας βαθμονομημένες σύριγγες με βελόνα. Για παράδειγμα, μια δόση 140 mg docetaxel απαιτεί μία συσκευασία 80 mg και τρεις συσκευασίες 20 mg. Το ανασυσταμένο διάλυμα περιέχει ~ 24 mg/ml docetaxel, που αντιστοιχούν σε εξαγωγή 20 mg/0,84 ml και 80 mg/3,36 ml κατά προσέγγιση.

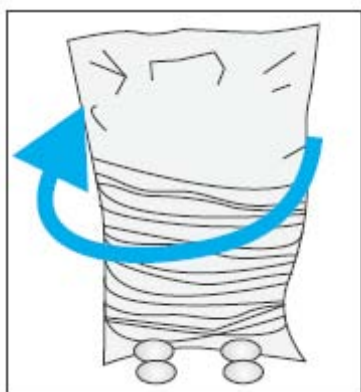


4.2.2 Ενέστε τον απαιτούμενο όγκο προμίγματος μέσα σε ένα πλαστικό περιέκτη ή σε μία φιάλη έγχυσης περιεκτικότητας 250 ml που περιέχει είτε 5% διάλυμα γλυκόζης ή 9 mg/ml (0,9%) διάλυμα

χλωριούχου νατρίου για έγχυση. Εάν απαιτείται μεγαλύτερη δόση από 200 mg docetaxel, χρησιμοποιήστε ένα μέσο έγχυσης μεγαλύτερου όγκου, ούτως ώστε η συγκέντρωση του docetaxel, να μην υπερβεί τα 0,74 mg/ml.



4.2.3 Αναμίξτε με το χέρι το περιεχόμενο του πλαστικού περιέκτη ή της φιάλης για έγχυση χρησιμοποιώντας περιστροφικές κινήσεις.



4.2.4 Το διάλυμα έγχυσης DOCEFREZ θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 4 ωρών και θα πρέπει να χορηγείται με άσηπτο τρόπο ως έγχυση 1 ώρας σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C) και συνθήκες κανονικού φωτισμού.

4.2.5 Όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα που χορηγούνται παρεντερικώς, το DOCEFREZ διάλυμα πρόμιγμα και διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά πριν από τη χρήση, ενώ διαλύματα που έχουν καθιζήσει θα πρέπει να απορρίπτονται.



5. ΑΠΟΡΡΙΨΗ

Όλα τα υλικά που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αραίωση και τη χορήγηση θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τους κανονισμούς.

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ
Docefrez 80 mg πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
docetaxel

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το DOCEFREZ και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το DOCEFREZ
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το DOCEFREZ
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το DOCEFREZ
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ DOCEFREZ ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το DOCEFREZ περιέχει την δραστική ουσία docetaxel. Η docetaxel είναι μία ουσία που παράγεται από τις βελόνες των ελάτων και ανήκει στην ομάδα των αντικαρκινικών φαρμάκων που ονομάζονται ταξοειδή.

Το DOCEFREZ χρησιμοποιείται, είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, για τη θεραπεία των παρακάτω μορφών καρκίνου:

- προχωρημένος καρκίνος του μαστού, μόνο του ή μαζί με δοξορουβικίνη ή τραστουσουμομάβη ή καπεσιταβίνη
- πρώιμος καρκίνος του μαστού με ή χωρίς προσβολή των λεμφογαγγλίων, μαζί με δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη
- μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC), μόνο του ή μαζί με σισπλατίνη
- καρκίνος του προστάτη, μαζί με πρεδνισόνη ή πρεδνισολόνη
- μεταστατικός καρκίνος του στομάχου, μαζί με σισπλατίνη και 5-φλουορουρακίλη
- καρκίνος κεφαλής και τραχήλου, μαζί με σισπλατίνη και 5-φλουορουρακίλη.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ DOCEFREZ

Δεν πρέπει να σας χορηγείται το DOCEFREZ

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στη docetaxel ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του DOCEFREZ.
- σε περίπτωση που ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας είναι πολύ χαμηλός.
- σε περίπτωση που έχετε μία σοβαρή ασθένεια του ήπατος.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Docefrez

Ενημερώστε το γιατρό σας αν έχετε:

- καρδιακά προβλήματα
- ηπατικά προβλήματα
- νεφρικά προβλήματα

Πριν από κάθε δόση Docefrez, πρέπει να κάνετε εξετάσεις αίματος για να ελέγχεται ο αριθμός των αιμοκυττάρων σας και η ηπατική σας λειτουργία.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Ενημερώστε το γιατρό σας ή το νοσηλευτικό προσωπικό αν λαμβάνετε ή αν έχετε λάβει πρόσφατα οποιοδήποτε άλλο φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε το γιατρό σας αν χρησιμοποιείτε φάρμακα που περιέχουν οποιαδήποτε από τις ακόλουθες δραστικές ουσίες:

- ριτοναβίρη και άλλους αναστολείς προτεάσης, που χορηγούνται σε ασθενείς με HIV/AIDS
- κετοконаζόλη και ιτρακοναζόλη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιακών λοιμώξεων
- κυκλοσπορίνη, που χορηγείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. μετά από μεταμοσχεύσεις)
- ερυθρομυκίνη, αντιβιοτικό που χορηγείται για τις βακτηριδιακές λοιμώξεις.

Κύηση

Πριν λάβετε οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή, συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Εάν είστε έγκυος δεν πρέπει να λαμβάνετε το Docefrez, εκτός εάν σας έχει επιτραπεί από το γιατρό σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Docefrez δεν πρέπει να μείνετε έγκυος και πρέπει να λαμβάνετε τις κατάλληλες αντισυλληπτικές προφυλάξεις, καθώς το Docefrez μπορεί να είναι επιβλαβές για το αγέννητο μωρό. Εάν διαπιστώσετε ότι μείνατε έγκυος ενώ λαμβάνετε τη θεραπεία, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.

Εάν είστε άνδρας, και λαμβάνετε θεραπεία με Docefrez, συνιστάται να μην τεκνοποιείτε για διάστημα μέχρι και 6 μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, και να συμβουλευτείτε κάποιον ειδικό για τη διατήρηση του σπέρματός σας πριν από την έναρξη της θεραπείας, καθώς η docetaxel μπορεί να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα.

Θηλασμός

ΔΕΝ πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με DOCEFREZ.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Docefrez στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, δεδομένου ότι μπορεί να προκαλέσει ζάλη, κόπωση και λιποθυμία, δεν θα πρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα αν νιώσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σημαντική πληροφορία για κάποια από τα συστατικά του Docefrez

Ο διαλύτης περιέχει μικρές ποσότητες αιθανόλης (αλκοόλη), λιγότερο από 100 mg ανά δόση.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ DOCEFREZ

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση που πρέπει να λάβετε σύμφωνα με την επιφάνεια του σώματός σας σε m² (εξαρτάται από το βάρος και το ύψος σας) και τη γενική σας κατάσταση.

Το Docefrez διατίθεται από επαγγελματίες ιατρούς σε νοσοκομεία. Χορηγείται μέσω ενδοφλέβιου ορρού (ενδοφλέβια έγχυση) για περίπου μία ώρα. Συνήθως η έγχυση του Docefrez πραγματοποιείται κάθε τρεις εβδομάδες.

Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση ή/και τη συχνότητα της χορήγησης ανάλογα με τα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματός σας, με τη γενική σας κατάσταση και με την εμφάνιση

ανεπιθύμητων ενεργειών. Ενημερώστε το γιατρό σας ή το νοσηλευτικό προσωπικό αν έχετε πυρετό, διάρροια, ερεθισμούς στη στοματική κοιλότητα, αίσθηση μούδιασματος ή τσιμπήματος από βελόνες.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας χορηγήσει άλλα φάρμακα πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Docefrez:

- για την ελαχιστοποίηση των αλλεργικών αντιδράσεων και της κατακράτησης υγρών (προ-θεραπεία από το στόμα με κροτικοειδές, όπως η δεξαμεθαζόνη),
- για τη διέγερση του μυελού των οστών σας προκειμένου να παράξει περισσότερα αιμοκύτταρα (π.χ. φιλγραστίμη).

Για οποιαδήποτε περαιτέρω διευκρίνιση σε σχέση με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, συμβουλευτείτε το γιατρό σας ή το νοσηλευτικό προσωπικό.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, το Docefrez ενδέχεται να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ωστόσο δεν εμφανίζονται σε όλες τις περιπτώσεις.

Μεως όλα τα φάρμακα, το Docefrez ενδέχεται να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες- πολύ όλα τα φάρμακα, το Docefrez ενδέχεται να προκαλέσει ανεπιθύμη- συχνές/λα τα φάρμακα, το Docefrez ενδέχεται να προκαλ- όχινές/λα τα φάρμακα ενίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 1.000

- σπάνια τα φάρμακα ενίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 1.000 πολύ/ια τα φάρμακα ενίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 1.000 ανεπιθύμητε- μη γνωστές: δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του Docefrez, όταν αυτό χορηγείται μόνο του, είναι η μείωση του αριθμού των ερυθρών ή των λευκών αιμοσφαιρίων, η αλωπεκία, η ναυτία, ο έμετος, οι ερεθισμοί στη στοματική κοιλότητα, η διάρροια και η κόπωση (όλες πολύ συχνές).

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το νοσηλευτικό προσωπικό κατά τη διάρκεια ή μετά την έγχυση, αν παρατηρήσετε κάποια από τα ακόλουθα συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης (πολύ συχνά):

- ερυθρότητα, δερματικές αντιδράσεις, κνησμός
- σφίξιμο στο στήθος, δυσκολία στην αναπνοή
- πυρετός ή ρίγη
- οσφυαλγία
- χαμηλή αρτηριακή πίεση

Άλλες πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- πυρετός*: ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το νοσηλευτικό προσωπικό
- λοιμώξεις, όπως πνευμονία και σηψαιμία
- μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία, με συμπτώματα όπως ωχρότητα, αδυναμία)
- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ενδέχεται να σας καταστήσουν πιο επιρρεπή σε λοιμώξεις)
- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (αυξημένος κίνδυνος απρόσμενης αιμορραγίας)
- αλλεργικές αντιδράσεις (δείτε παραπάνω)
- πονοκέφαλος*, αϋπνία*
- αίσθηση μούδιασματος ή τσιμπήματος από βελόνες, διαταραχές της γεύσης (λόγω φθοράς των νεύρων)
- πόνος στις ενώσεις των μυών
- οφθαλμική φλεγμονή ή αυξημένη κόπωση των οφθαλμών
- οίδημα λόγω της διασποράς υγρών από τους λεμφαδένες σε ασυνήθιστα σημεία
- οίδημα στα χέρια, τις πατούσες και τα πόδια

- δύσπνοια, βήχας*
- καταρροή, φλεγμονή στο λαιμό και τη μύτη*
- ρινική αιμορραγία
- ερεθισμοί στη στοματική κοιλότητα
- ναυτία, έμετος, δυσπεψία*, κοιλόπονος*
- διάρροια, δυσκοιλιότητα*
- τριχόπτωση
- κοκκίνισμα και οίδημα στις παλάμες ή στις πατούσες σας, που μπορούν να προκαλέσουν ξεφλούδισμα του δέρματος (μπορεί να εμφανιστεί επίσης στους βραχίονες, στο πρόσωπο ή στο σώμα)*
- αλλαγή στο χρώμα των νυχιών σας*, και ενδεχόμενη αποκόλλησή τους
- μυαλγίες, οσφυαλγία ή πόνος στα κόκαλα*
- αλλαγή ή διακοπή εμμήνου ρήσεως*
- κόπωση, πόνος, συμπτώματα γρίπης*
- απώλεια όρεξης (ανορεξία), λήψη ή απώλεια βάρους*

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- μυκητιακή λοίμωξη στη στοματική κοιλότητα (στοματική καντιντίαση)
- αφυδάτωση
- ζάλη, εξασθένηση ακοής
- μείωση της αρτηριακής πίεσης (υπόταση), καρδιακή ανεπάρκεια, ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί (αρρυθμία)
- ξηροστομία, δύσκολη ή επώδυνη κατάποση, φλεγμονή στον οισοφάγο (οισοφαγίτιδα)
- αιμορραγία
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα (στις εξετάσεις αίματος)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- λιποθυμία
- στο σημείο της ένεσης, δερματικές αντιδράσεις, φλεγμονή της φλέβας ή οίδημα
- φλεγμονή του παχέως και του λεπτού εντέρου, διάτρηση του εντέρου
- θρόμβωση του αίματος.

Όταν το Docefrez χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, η συχνότητα ή η σφοδρότητα κάποιων ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να αυξηθεί. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που επισημαίνονται με «*» έχουν αναφερθεί σε περιπτώσεις χρήσης του Docefrez σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το νοσηλευτικό προσωπικό.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ DOCEFREZ

Να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Μην χρησιμοποιείτε το Docefrez μετά την ημερομηνία λήξης, η οποία αναγράφεται στη χάρτινη συσκευασία και στο φιαλίδιο με την επισήμανση EXP.

Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στην αρχική του συσκευασία ώστε να προστατεύεται από το φως.

Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την προετοιμασία του.

Το ανασυσταμένο διάλυμα είναι χημικά και φυσικά σταθερό κατά τη χρήση για 8 ώρες, όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεταξύ 2°C και 8°C ή κάτω από 25°C και το τελικό διάλυμα προς έγχυση για 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Η έγχυση πρέπει να πραγματοποιείται μέσα σε 4 ώρες σε θερμοκρασία κάτω από 25 °C.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στην αποχέτευση ή μαζί με τα οικιακά απορρίμματα. Συμβουλευτείτε το φαρμακοποιό σας για τους τρόπους απόρριψης των φαρμάκων που δεν χρειάζεστε πλέον. Αυτά τα μέτρα βοηθούν στην προστασία του περιβάλλοντος..

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Docefrez

- Η δραστική ουσία είναι η δοσεταξέλη (docetaxel).

Docefrez 80 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 80 mg docetaxel (άνδρη). Μετά την ανασύσταση, 1 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 24 mg/ml docetaxel.

Ο διαλύτης περιέχει 35,4% κατά βάρος αιθανόλη και πολυσорβικό 80.

Μορφή του Docefrez και περιεχόμενα της συσκευασίας

Docefrez 80 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση:

Φιαλίδιο κόνις: Το Docefrez είναι μια λευκή λυόφιλη κόνις, που παρέχεται μέσα σε ένα διαφανές γυάλινο φιαλίδιο με κόκκινο λαστιχένιο πώμα χωρίς λάτεξ και πράσινο σφράγισμα από αλουμίνιο.

Φιαλίδιο διαλύτη: 4 ml διαυγούς, άχρωμου διαλύτη που παρέχεται μέσα σε ένα γυάλινο φιαλίδιο με καφέ λαστιχένιο πώμα χωρίς λάτεξ και μπλε σφράγισμα από αλουμίνιο.

Κάθε συσκευασία περιέχει: 1 φιαλίδιο κόνις και 1 φιαλίδιο διαλύτη.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορία και παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

ΟΔΗΓΟΣ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΠΥΚΝΟΥ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣ ΕΓΧΥΣΗ Docefrez 80 MG ΚΑΙ ΤΟΥ ΔΙΑΛΥΤΗ DOCEFREZ

Είναι σημαντικό να διαβάσετε ολόκληρη την παρακάτω αναφερόμενη διαδικασία, πριν από την προετοιμασία είτε του διαλύματος πρόμιγμα DOCEFREZ, είτε του διαλύματος για έγχυση DOCEFREZ.

1. ΣΥΝΘΕΣΗ

Η κόνις Docefrez 80 mg είναι μια λευκή έως υπόλευκη λυόφιλη κόνις που περιέχει 80 mg (συν 18% συμπλήρωμα: 94,4 mg) docetaxel (άνυδρη). Ο διαλύτης για το Docefrez είναι ένα διάλυμα 35,4% κατά βάρος αιθανόλης (άνυδρης) σε πολυσορβικό 80.

2. ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Το DOCEFREZ διατίθεται σε φιαλίδια μίας δόσης.

Κάθε συσκευασία Docefrez 80 mg/2 ml κόνις για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει ένα φιαλίδιο μίας δόσης docetaxel (άνυδρης) (80 mg με αντίστοιχο συμπλήρωμα 94,4 mg) λυόφιλης κόνις και ένα αντίστοιχο φιαλίδιο μίας δόσης με 4,0 ml διαλύτη που αποτελείται από 35,4% (κατά βάρος) αιθανόλη (άνυδρη) σε πολυσορβικό 80.

Το συμπλήρωμα παρέχεται προκειμένου, μετά τη διάλυση με ολόκληρο το περιεχόμενο του συνοδευτικού φιαλιδίου διαλύτη για το Docefrez, να υπάρχει ένα ελάχιστο ανασυσταμένο διάλυμα 3,36 ml με 80 mg docetaxel (άνυδρη).

Τα φιαλίδια Docefrez πρέπει να φυλάσσονται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Το Docefrez δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη χάρτινη συσκευασία και στα φιαλίδια.

2.1 Φιαλίδια κόνις Docefrez 80 mg

Docefrez 80 mg, κόνις για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

- Το φιαλίδιο Docefrez 80 mg περιέχει μια λευκή έως υπόλευκη λυόφιλη κόνις μέσα σε ένα σωληνοειδές διαφανές γυάλινο φιαλίδιο 15 ml με γκρι λαστιχένιο πώμα 20 mm που είναι σφραγισμένο με κόκκινο αποσπώμενο καπάκι από αλουμίνιο.
- Κάθε φιαλίδιο Docefrez 80 mg περιέχει 80 mg docetaxel (άνυδρη) (συν 18% συμπλήρωμα: 94,4 mg docetaxel).

2.2 Φιαλίδια διαλύτη Docefrez 80 mg

Ο διαλύτης για Docefrez είναι 35,4% κατά βάρος αιθανόλη σε πολυσορβικό 80.

Διαλύτης για Docefrez 80 mg, κόνις για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

- Το φιαλίδιο διαλύτη για Docefrez 80 mg είναι 1 διαφανές σωληνοειδές γυάλινο φιαλίδιο 5 ml με γκρι λαστιχένιο πώμα 20 mm τύπου από βρωμοβουτύλιο σφραγισμένο με καφέ αποσπώμενο καπάκι 20 mm από αλουμίνιο.

- Κάθε φιαλίδιο διαλύτη Docefrez 80 mg περιέχει 4 ml 35,4% κατά βάρος αιθανόλη σε πολυσορβικό 80.

Τα συμπληρώματα περιλαμβάνονται προκειμένου να διασφαλιστεί ότι, μετά τη διάλυση με ολόκληρο το περιεχόμενο του συνοδευτικού φιαλιδίου διαλύτη, θα μπορεί να εξαχθεί από το φιαλίδιο ένα ελάχιστο ανασυσταμένο πυκνό διάλυμα που να περιέχει 20 mg ή 80 mg docetaxel.

3. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΣΦΑΛΗ ΧΕΙΡΙΣΜΟ

Το DOCEFREZ είναι αντινεοπλασματικός παράγοντας και, όπως συμβαίνει με άλλες δυννητικά τοξικές ενώσεις, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία των διαλυμάτων DOCEFREZ. Συνιστάται η χρήση γαντιών.

Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα DOCEFREZ, το διάλυμα πρόμιγμα ή το διάλυμα για έγχυση έρθουν σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως και επιμελώς με σαπούνι και νερό την περιοχή. Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα DOCEFREZ, το διάλυμα πρόμιγμα ή το διάλυμα για έγχυση έρθουν σε επαφή με τους βλεννογόνους, πλυθείτε αμέσως και επιμελώς με νερό.

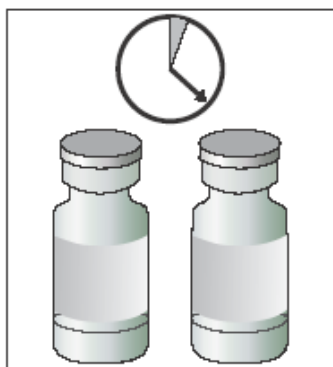
4. ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Μην χρησιμοποιείτε εξοπλισμό ή συσκευές από PVC. Το Docefrez δεν είναι συμβατό με εξοπλισμό ή συσκευές από PVC.

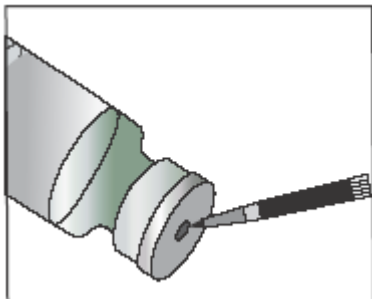
Το προϊόν Docefrez, κόνις και διαλύτης για πυκνό διάλυμα, για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση προορίζεται για μία μόνο χρήση.

4.1 Προετοιμασία του διαλύματος πρόμιγμα DOCEFREZ (10 mg docetaxel/ml)

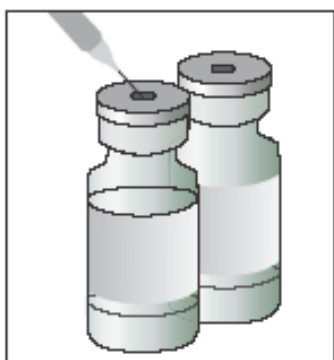
4.1.1 Εάν τα φιαλίδια φυλάσσονται υπό ψύξη, αφήστε τον κατάλληλο αριθμό κουτιών DOCEFREZ σε ηρεμία για 5 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C)



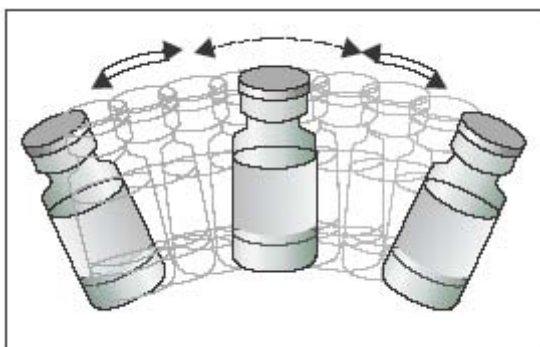
4.1.2 Χρησιμοποιείτε μια σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα, απομακρύνετε με άσηπτο τρόπο ολόκληρο το περιεχόμενο του φιαλιδίου του διαλύτη για το DOCEFREZ, αναστρέφοντας μερικώς το φιαλίδιο.



4.1.3 Ενέστε ολόκληρο το περιεχόμενο της σύριγγας στο αντίστοιχο φιαλίδιο του DOCEFREZ.

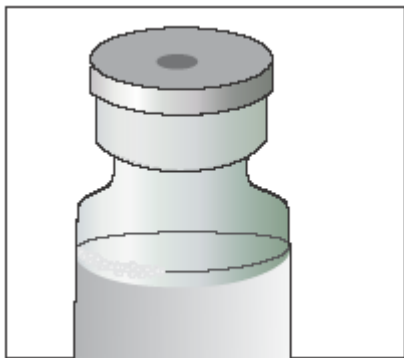


4.1.4 Αφαιρέστε τη σύριγγα και τη βελόνα και ανακινείτε καλά για πλήρη υδατοδιάλυση της κόνις.



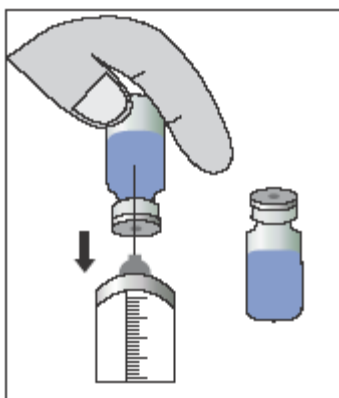
4.1.5 Αφήστε το ανασυσταμένο φιαλίδιο ακίνητο για 5 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω από 25 °C) και στη συνέχεια βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι ομοιογενές και διαυγές.

Το ανασυσταμένο διάλυμα περιέχει 24 mg/ml docetaxel κατά προσέγγιση και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Ωστόσο, το διάλυμα προμείγματος έχει αποδειχθεί ότι παραμένει χημικά και φυσικά σταθερό για 8 ώρες, εφόσον φυλάσσεται είτε σε θερμοκρασία μεταξύ 2 °C και 8 °C είτε σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω από 25 °C).



4.2 Προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης

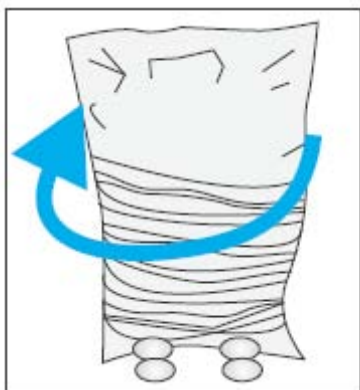
4.2.4 Ενδέχεται να απαιτείται πάνω από ένα φιαλίδιο ανασυσταμένου διαλύματος προκειμένου να επιτευχθεί η απαιτούμενη δόση για τον ασθενή. Με βάση την απαιτούμενη δόση για τον ασθενή υπολογισμένη σε mg, αναρροφήστε ασηπτικά τον αντίστοιχο όγκο από τον κατάλληλο αριθμό ανασυσταμένων διαλυμάτων, χρησιμοποιώντας βαθμονομημένες σύριγγες με βελόνα. Για παράδειγμα, μια δόση 140 mg docetaxel απαιτεί μία συσκευασία 80 mg και τρεις συσκευασίες 20 mg. Το ανασυσταμένο διάλυμα περιέχει ~ 24 mg/ml docetaxel που αντιστοιχούν σε εξαγωγίμο όγκο 20 mg/0,84 ml και 80 mg/3,36 ml κατά προσέγγιση.



4.2.5 Ενέστε τον απαιτούμενο όγκο προμίγματος μέσα σε ένα πλαστικό περιέκτη ή σε μία φιάλη έγχυσης περιεκτικότητας 250 ml που περιέχει είτε 5% διάλυμα γλυκόζης ή 9 mg/ml (0,9%) διάλυμα χλωριούχου νατρίου για έγχυση. Εάν απαιτείται μεγαλύτερη δόση από 200 mg docetaxel, χρησιμοποιήστε ένα μέσο έγχυσης μεγαλύτερου όγκου, ούτως ώστε η συγκέντρωση του docetaxel, να μην υπερβεί τα 0,74 mg/ml.



4.2.6 Αναμίξτε με το χέρι το περιεχόμενο του πλαστικού περιέκτη ή της φιάλης για έγχυση χρησιμοποιώντας περιστροφικές κινήσεις.



4.2.4 Το διάλυμα έγχυσης DOCEFREZ θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 4 ωρών και θα πρέπει να χορηγείται με άσηπτο τρόπο ως έγχυση 1 ώρας σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C) και συνθήκες κανονικού φωτισμού.

4.2.5 Όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα που χορηγούνται παρεντερικά, το DOCEFREZ διάλυμα πρόμιγμα και διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά πριν από τη χρήση, ενώ διαλύματα που έχουν καθιζήσει θα πρέπει να απορρίπτονται.



5. ΑΠΟΡΡΙΨΗ

Όλα τα υλικά που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αραίωση και τη χορήγηση θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τους κανονισμούς.

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ