

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Docetaxel Teva 20 mg /0,72 ml πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg docetaxel. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 27,73 mg docetaxel.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε φιαλίδιο με πυκνό διάλυμα περιέχει 25,1% (w/w) άνυδρης αιθανόλης (181 mg άνυδρης αιθανόλης).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές ιξώδες, κίτρινο έως καφεκίτρινο διάλυμα.

Ο διαλύτης είναι ένα άχρωμο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Καρκίνος του μαστού

Το Docetaxel Teva 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 διεθνή εδραιωμένα κριτήρια για την πρωτογενή θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού (βλ. παράγραφο 5.1).

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

Το Docetaxel Teva 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 Teva σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη.

Το Docetaxel Teva σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρογόνου (ADT), με ή χωρίς πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη.

### Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Το Docetaxel Teva 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 Teva 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).

### Δοσολογία

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).

Σε μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό 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).

Σε μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη, ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη 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).

Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας.

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 δόση docetaxel είναι 75 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενη 1 ώρα μετά από τη χορήγηση 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin και 500 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>. Ως θεραπεία πρώτης γραμμής η docetaxel χορηγείται σε δόση 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>).

Σε συνδυασμό με trastuzumab η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> κάθε τρεις εβδομάδες, συνδυαζόμενη με 1.250 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> docetaxel ακολουθούμενο από 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatin για 30-60 λεπτά. Για τη θεραπεία μετά από αποτυχία προηγούμενης χημειοθεραπείας που βασίζεται σε πλατίνα, η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m<sup>2</sup> ως μονοθεραπεία.

### Καρκίνος του προστάτη

*Μεταστατικός ανθεκτικός στον εννουχισμό καρκίνος του προστάτη*

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

*Μεταστατικός ορμονοεναίσθητος καρκίνος του προστάτη*

Η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης μπορεί να χορηγηθούν από του στόματος, δύο φορές ημερησίως, συνεχώς.

### Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 75 mg/m<sup>2</sup> ως έγχυση 1 ώρας, που ακολουθείται από cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> ως έγχυση 1 έως 3 ωρών (και τα δύο την πρώτη ημέρα), που ακολουθούνται από 5-Fluorouracil 750 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> ως έγχυση

διάρκειας 1 ώρας ακολουθούμενη από cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> εντός 1 ώρας, κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από 5-fluorouracil ως μία συνεχής έγχυση 750 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενη με έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες, ακολουθούμενη από 5-fluorouracil ως συνεχής έγχυση 1000 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 1500$  κύτταρα/mm<sup>3</sup>. Σε ασθενείς οι οποίες κατά τη θεραπεία με docetaxel παρουσίασαν είτε εμπύρετη ουδετεροπενία, αριθμό ουδετεροφίλων  $< 500$  κύτταρα/mm<sup>3</sup> 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<sup>2</sup> σε 75 mg/m<sup>2</sup> ή/και από 75 σε 60 mg/m<sup>2</sup>. Εάν ένας ασθενής συνεχίζει να παρουσιάζει τις αντιδράσεις αυτές κατά τη χορήγηση 60 mg/m<sup>2</sup> η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

#### Συμπληρωματική θεραπεία καρκίνου του μαστού

Το ενδεχόμενο χορήγησης πρωτογενούς προσύλαξης 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>.

#### Σε συνδυασμό με cisplatin

Σε ασθενείς στους οποίους αρχικά η δόση ήταν 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και των οποίων οι κατώτερες τιμές των αιμοπεταλίων κατά τον προηγούμενο κύκλο της θεραπείας είναι  $< 25.000$  κύτταρα/mm<sup>3</sup> 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<sup>2</sup>. 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, και μετά θα πρέπει να επαναληφθεί η θεραπεία με 55 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> σε 60 mg/m<sup>2</sup>. Εάν παρουσιαστούν επακόλουθα επεισόδια επιπλεγμένης ουδετεροπενίας η δόση της docetaxel θα πρέπει να μειωθεί από 60 mg/m<sup>2</sup> σε 45 mg/m<sup>2</sup>. Σε περίπτωση θρομβοπενίας σταδίου 4 η δόση docetaxel θα πρέπει να ελαττωθεί από 75 σε 60 mg/m<sup>2</sup>. Δεν θα πρέπει να επαναχορηγούνται σε ασθενείς επακόλουθοι κύκλοι docetaxel μέχρις ότου τα ουδετερόφιλα επανέλθουν σε επίπεδο > 1500 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και τα αιμοπετάλια επανέλθουν στο επίπεδο των > 100,000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>. 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/m<sup>2</sup>, 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<sup>2</sup> (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 ενδεδεικνόμενο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική βλάβη που έλαβαν

θεραπεία docetaxel σε συνδυασμό.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-φλουοουρασίλ για τη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου, η πιλοτική κλινική μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ALT και/ή AST > 1,5 × ULN σε συνδυασμό με αλκαλική φωσφατάση > 2,5 × ULN, και χολερυθρίνη > 1 × 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 Teva στο ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα σε παιδιά ηλικίας από 1 μηνός έως κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμη εδραιωθεί.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Docetaxel Teva 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 ασθενείς

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

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).

#### Τρόπος χορήγησης

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία και χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η docetaxel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με αρχικό αριθμό ουδετερόφιλων < 1500 κύτταρα/mm<sup>3</sup>.

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 συνιστάται 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/ $\text{mm}^3$  για επτά ή περισσότερες ημέρες) κατά την πορεία μίας συνεδρίας με docetaxel, συνιστάται μείωση της δόσολογίας 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).

#### Γαστρεντερικές αντιδράσεις

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ουδετεροπενία, ιδιαίτερα σε κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών. Αν και η πλειοψηφία των περιπτώσεων εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια του πρώτου ή του δεύτερου κύκλου θεραπείας με σχήμα που περιέχει docetaxel, η εντεροκολίτιδα θα μπορούσε να αναπτυχθεί ανά πάσα στιγμή και θα μπορούσε να οδηγήσει σε θάνατο ήδη από την πρώτη ημέρα που παρουσιάστηκε. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πρώιμες εκδηλώσεις σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.2, 4.4 Αιματολογία και 4.8).

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την πιθανότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας ιδιαίτερα 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. Ασθενείς οι οποίοι έχουν εμφανίσει προηγουμένως αντίδραση υπερευαισθησίας στην πακλιταξέλη μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης αντίδρασης υπερευαισθησίας στη docetaxel, συμπεριλαμβανομένης της αντίδρασης υπερευαισθησίας βαρύτερης μορφής. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας 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).



Έχουν αναφερθεί Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις (SCAR) όπως το Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) και η Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) με τη θεραπεία με docetaxel. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα σοβαρών εκδηλώσεων του δέρματος και να παρακολουθούνται στενά. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή του docetaxel.

#### 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.

#### Διαταραχές του αναπνευστικού

Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, διάμεση πνευμονία/πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονική ίνωση και αναπνευστική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί και μπορεί να σχετίζονται με θανατηφόρο έκβαση. Περιστατικά πνευμονίτιδας από ακτινοβολία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ακτινοθεραπεία.

Εάν αναπτυχθούν νέα ή επιδεινωθούν τα πνευμονικά συμπτώματα, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, να διερευνώνται άμεσα και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Η διακοπή της αγωγής με docetaxel συστήνεται μέχρι να είναι διαθέσιμη η διάγνωση. Εγκαιρη χρήση υποστηρικτικών μέτρων φροντίδας μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της κατάστασης. Το όφελος της επανάληψης της θεραπείας με docetaxel θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά.

#### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς που τους έχουν χορηγηθεί 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 ενδείκνυόμενο.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil για τη θεραπεία ασθενών με αδenoκαρκίνωμα στομάχου, η πιλοτική κλινική μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ALT και/ή AST > 1,5 × ULN σε συνδυασμό με αλκαλική φωσφατάση > 2,5 × ULN, και χολερυθρίνη > 1 × 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).

### 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.

Έχει αναφερθεί κοιλιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας (ενίοτε θανατηφόρος) σε ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με άλλα σχήματα που περιλαμβάνουν δοξορουβικίνη, 5-φθοριουρακίλη και/ή κυκλοφωσφamide (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η καρδιολογική εκτίμηση κατά την έναρξη της αγωγής.

### Οφθαλμικές διαταραχές

Κυστεοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας (Cystoid macular oedema, CMO) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν docetaxel. Ασθενείς με επηρεασμένη όραση θα πρέπει να υποβληθούν σε άμεση και πλήρη οφθαλμολογική εξέταση. Σε περίπτωση που διαγνωστεί CMO, η αγωγή με docetaxel θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

### Δεύτερη πρωτοπαθής κακοήθεια

Έχουν αναφερθεί δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες όταν η docetaxel χορηγήθηκε σε συνδυασμό με αντικαρκινικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες. Οι δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (συμπεριλαμβανομένης της οξείας μυελοβλαστικής λευχαιμίας, του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και του μη Hodgkin λεμφώματος) μπορεί να εμφανιστούν αρκετούς μήνες ή χρόνια μετά τη θεραπεία που περιέχει docetaxel. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (βλέπε παράγραφο 4.8).

### Σύνδρομο όγκου λύσης

Το σύνδρομο λύσης όγκου έχει αναφερθεί με ντοσεταξέλη μετά τον πρώτο ή τον δεύτερο κύκλο (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο να εμφανίσουν σύνδρομο λύσης όγκου (π.χ. με νεφρική δυσλειτουργία, υπερουριχαιμία, ευμεγέθη όγκο, ταχεία εξέλιξη) πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται η διόρθωση της αφυδάτωσης και η θεραπεία των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

### Άλλες προειδοποιήσεις

Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας τόσο από τους άντρες όσο και από τις γυναίκες και για τους άντρες τουλάχιστον για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Η ταυτόχρονη χρήση docetaxel με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, και βορικοναζόλη) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

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 (ΣΚΑ)

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και κατά την περίοδο παρακολούθησης. Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με το σχήμα TAC για καρκίνο του μαστού με θετικούς λεμφαδένες, ο κίνδυνος ΣΚΑ έχει δείχθει ότι είναι υψηλότερος κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την αγωγή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

### Ασθενείς με λεμφαδένες 4+

Επειδή το όφελος που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στην ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) και στη συνολική επιβίωση (OS), η θετική σχέση όφελους/κινδύνου για το TAC σε ασθενείς με λεμφαδένες 4+ δεν καταδείχθηκε πλήρως στην τελική ανάλυση (βλ. παράγραφο 5.1).

### Ηλικιωμένοι

#### Προφυλάξεις για χρήση στην επικουρική θεραπεία του καρκίνου του μαστού

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

#### Προφυλάξεις για χρήση σε ανθεκτικό στον ευνοηγισμό καρκίνο του προστάτη

Σε μια μελέτη για καρκίνο του προστάτη, από τους 333 ασθενείς στους οποίους χορηγήτο docetaxel κάθε 3 εβδομάδες (TAX 327), 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 θκείνων που ήταν ηλικίας μικρότερης των 65 ετών.

#### Προφυλάξεις για χρήση σε ορμονο-ευαίσθητο καρκίνο του προστάτη

Σε μία μελέτη για τον ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (STAMPEDE), από τους 545 ασθενείς στους οποίους χορηγήτο docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, οι 296 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι και οι 48 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών ή και μεγαλύτεροι. Περισσότεροι ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών στο σκέλος docetaxel ανέφεραν αντίδραση υπερευαισθησίας, ουδετεροπενία, αναιμία, κατακράτηση υγρών, δύσπνοια και μεταβολές των νυχιών σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Καμία από αυτές τις αυξήσεις σε συχνότητα δεν έφθασε το 10% της διαφοράς με το σκέλος ελέγχου. Σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς, αναφέρθηκαν ουδετεροπενία, αναιμία, διάρροια, δύσπνοια και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης (τουλάχιστον 10% υψηλότερη).

#### Προφυλάξεις για χρήση σε αδενοκαρκίνωμα στομάχου

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.

#### Έκδοχα

##### Αιθανόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 181 mg αλκοόλης (άνυδρη αιθανόλη) σε κάθε φιαλίδιο (25,1% (w/w)).

Μία δόση 100 mg/m<sup>2</sup> αυτού του φαρμάκου χορηγούμενο σε έναν ενήλικα 70 kg θα οδηγήσει σε έκθεση 23 mg/kg αιθανόλης η οποία μπορεί να προκαλέσει αύξηση της συγκέντρωσης αλκοόλης στο αίμα (BAC) κατά περίπου 4 mg/100 ml.

Προς σύγκριση, για έναν ενήλικα που πίνει ένα ποτήρι κρασιού ή 500 ml μύρας, η BAC είναι πιθανό να είναι περίπου 50 mg/100 ml.

Επειδή αυτό το φάρμακο συνήθως δίνεται αργά για 1 ώρα, οι επιδράσεις της αλκοόλης μπορεί να μειωθούν.

Συγχορήγηση με φάρμακα που περιέχουν π.χ. προπυλενογλυκόλη ή αιθανόλη μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση αιθανόλης και να προκληθούν ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα σε νεαρά παιδιά με χαμηλή ή ανώριμη μεταβολική ικανότητα.

Βλαβερό για εκείνα τα άτομα που πάσχουν από αλκοολισμό.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες και παιδιά.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πιθανές επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η ποσότητα οιοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει τη δράση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

*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, ketoconazole και erythromycin. Κατά συνέπεια, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συγχορήγηση της docetaxel με τα προαναφερθέντα φαρμακευτικά προϊόντα, διότι υπάρχει πιθανότητα σημαντικής αλληλεπίδρασης.

Στην περίπτωση συνδυασμού με αναστολείς του CYP3A4, η εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων από την docetaxel μπορεί να αυξηθεί, ως αποτέλεσμα του μειωμένου μεταβολισμού. Εάν η ταυτόχρονη χρήση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 (π.χ., κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, και βορικοναζόλη) δεν μπορεί να αποφευχθεί, απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση και μία προσαρμογή της δόσολογίας της docetaxel μπορεί να είναι κατάλληλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη με 7 ασθενείς, η συγχορήγηση docetaxel με τον ισχυρό CYP3A4 αναστολέα κετοκοναζόλη οδηγεί σε μία σημαντική μείωση στην κάθαρση docetaxel κατά 49%.

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 συνδέεται ισχυρώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (> 95%). Αν και η πιθανότητα *in vivo* αλληλεπίδρασης της docetaxel με ταυτόχρονα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν έχει διερευνηθεί επίσημα, *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, δεν επηρέασαν την πρωτεϊνική σύνδεση της docetaxel. Επιπροσθέτως, η dexamethasone δεν επηρέασε την πρωτεϊνική σύνδεση της docetaxel. Η docetaxel δεν επηρέασε την πρωτεϊνική σύνδεση της διγλιτοξίνης.

Οι φαρμακοκινητικές της docetaxel, της doxorubicin και της κυκλοφωσφαμίδης δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγησή τους. Περιορισμένα δεδομένα από μια μη ελεγχόμενη μελέτη υποδεικνύουν μια αλληλεπίδραση 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.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Πρέπει να χρησιμοποιείται μία αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν πληροφορίες από τη χρήση της docetaxel σε έγκυες γυναίκες. Σε αρουραίους και κουνέλια φάνηκε ότι η docetaxel είναι εμβρυοτοξική 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 εάν ενδείκνυται σαφώς.

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.

##### Θηλασμός

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.

##### Γονιμότητα

Σε μη κλινικές μελέτες, η docetaxel παρουσιάζει γονοτοξικότητα και μπορεί να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Επομένως, σε άνδρες που λαμβάνουν docetaxel συστήνεται να μην αποκτήσουν παιδιά κατά τη διάρκεια και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία και να συμβουλευτούν σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος πριν τη θεραπεία.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η ποσότητα του οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Επομένως οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για την πιθανή επίπτωση της ποσότητας του αλκοόλ και τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων, και να λαμβάνουν συμβουλές ώστε να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα εάν εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας για όλες τις ενδείξεις

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

- 1.312 και 121 ασθενείς που έλαβαν 100 mg/m<sup>2</sup> και 75 mg/m<sup>2</sup> 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 (TAX327) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη (παρουσιάζονται οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).
- 1.276 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 αδενοκαρκίνωμα στομάχου (221 ασθενείς ης 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).
- 545 ασθενείς (μελέτη STAMPEDE) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και ADT.

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 ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

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 αιθροιστική· Ο μέσος χρόνος για την πτώση στην ελάχιστη τιμή ήταν 7 ημέρες και η μέση διάρκεια της σοβαρής ουδετεροπενίας ( $< 500$  ουδετερόφιλα/mm<sup>3</sup>) 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 δοκιμή 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).

Για το συνδυασμό με ADT και με πρεδνιζόνη ή με πρεδνιζολόνη (μελέτη STAMPEDE) παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των 6 κύκλων θεραπείας με docetaxel και έχουν τουλάχιστον 2% υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στο σκέλος θεραπείας με docetaxel συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου, χρησιμοποιώντας την CTCAE κλίμακα βαθμολόγησης.

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 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 ονυχόπτωση.

#### 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).

#### Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για τη Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> ως μονοθεραπεία

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
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%)	

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G4: 76,4%), Αναμία (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	



Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
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%)	
Παρακλινικές εξετάσεις		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%)	

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για τη Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> ως μονοθεραπεία

*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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) σε σύγκριση με ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε προκαταρκτική αγωγή (μέση αθροιστική δόση: 489,7 mg/m<sup>2</sup>). Εντούτοις, έχει αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια των πρώτων κύκλων της θεραπείας.

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα για τη Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ως μονοθεραπεία

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
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		Υπερευαισθησία (όχι σοβαρή)

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
ανοσοποιητικού συστήματος		
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 μυσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση (σοβαρή: 12,4%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,8%), Άλγος	
Παρακλινικές εξετάσεις		G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (<2%)

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για τη Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με doxorubicin

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξη (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)	

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
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 μυσκελετικού 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	
Παρακλινικές εξετάσεις		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%)

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα για τη Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με cisplatin

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
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:		

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
	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 μυσκελετικού 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	
Παρακλινικές εξετάσεις		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%)

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για τη Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με trastuzumab

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
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	

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Παραισθησία, 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	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
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση σωματικού βάρους	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για τη Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με trastuzumab

*Καρδιακές 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 προηγούμενος 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/m<sup>2</sup> 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).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για τη Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με capecitabine

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Καντιντίαση του στόματος (G3/4: < 1%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού	Ουδετεροπενία (G3/4: 63%),	Θρομβοπενία (G3/4: 3%)

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία (G3/4: 10%)	
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, Ερυθρηματώδες 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	Εξασθένιση (G3/4: 3%), Πυρετός (G3/4: 1%), Κόπωση/αδυναμία (G3/4: 5%), Περιφερικό οίδημα (G3/4: 1%)	Λήθαργος, Άλγος
Παρακλινικές εξετάσεις		Μειωμένο σωματικό βάρος, G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (9%)

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνοουχισμό καρκίνο του προστάτη για τη Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με prednisone ή prednisolone

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (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%),	Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0%)

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
	Δυσγευσία (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)	Αποφολιωτικό 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 (σβαρή: 0,6%)	

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον υψηλού κινδύνου τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη για την docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με prednisone ή prednisolone και ADT (μελέτη STAMPEDE)

Κατηγορίες οργανικών συστημάτων κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G3/4: 12%), Αναιμία Εμπύρετη ουδετεροπενία (G3-4: 15%)	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (G3/4: 1%)
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Διαβήτης (G3-4: 1%)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία (G3: 1%)	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (≥G3: 2%) <sup>a</sup> Κεφαλαλγία	Ζάλη
Οφθαλμικές διαταραχές		Θολή όραση
Καρδιακές διαταραχές		Υπόταση (G3: 0%)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια (G3: 1%) Βήχας (G3: 0%) Λοίμωξη του ανώτερου	Φαρυγγίτιδα (G3: 0%)

Κατηγορίες οργανικών συστημάτων κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
	αναπνευστικού συστήματος (G3: 1%)	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια (G3: 3%) Στοματίτιδα (G3: 0%) Δυσκοιλιότητα (G3: 0%) Ναυτία (G3: 1%) Δυσπεψία Κοιλιακός πόνος (G3: 0%) Μετεωρισμός	Έμετος (G3: 1%)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία(G3: 3%) <sup>a</sup> Διαταραχές των ονύχων (G3: 1%)	Εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Λήθαργος (G3-4: 2%) Γριπώδη συμπτώματα (G3: 0%) Εξασθένιση (G3: 0%) Κατακράτηση υγρών	Πυρετός (G3: 1%) Στοματική καντιντίαση Υπασβεσταιμία (G3: 0%) Υποφωσφαταιμία (G3-4: 1%) Υποκαλιαιμία (G3: 0%)

<sup>a</sup> Από τη μελέτη GETUG AFU15

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στη συμπληρωματική θεραπεία με Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με doxorubicin και cyclophosphamide σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικούς λεμφαδένες (TAX 316) ή αρνητικούς λεμφαδένες (GEICAM 9805) - συγκεντρωτικά δεδομένα

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (G3/4: 2,4%), Ουδετεροπενική λοίμωξη (G3/4: 2,6%)		
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: 0,6%), Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4:	Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0%)	Συγκοπή (G3/4: 0%), Νευροτοξικότητα (G3/4: 0%), Υπνηλία (G3/4: 0%)



Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
	<0,1%)		
Οφθαλμικές διαταραχές	Επιπεφυκίτιδα (G3/4: 0,1%)	Αυξημένη δακρύρροια (G3/4: 0,1%)	
Καρδιακές διαταραχές		Αρρυθμία (G3/4: 0,2%)	
Αγγειακές διαταραχές	Εξάψεις (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 (εμμένουσα: <0,3%), Διαταραχή του δέρματος (G3/4: 0,6%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 0,4%)		
Διαταραχές του μυσκελετικού 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	Εξασθένιση (G3/4: 10,0%), Πυρετός (G3/4: NA), Περιφερικό οίδημα (G3/4: 0,2%)		
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση σωματικού βάρους (G3/4: 0%), Μείωση σωματικού βάρους (G3/4: 0,2%)	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στη συμπληρωματική θεραπεία με Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με doxorubicin και cyclophosphamide σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικούς λεμφαδένες (TAX 316) ή αρνητικούς λεμφαδένες (GEICAM 9805)

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Στη μελέτη TAX316 η περιφερική αισθητική νευροπάθεια εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 84 ασθενείς (11,3%) στο σκέλος TAC και σε 15 ασθενείς (2 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος

παρακολούθησης 8 ετών), παρατηρήθηκε ότι η περιφερική αισθητική νευροπάθεια συνεχιζόταν σε 10 ασθενείς (1,3%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,3%) στο σκέλος FAC.

Στη μελέτη GEICAM 9805, η περιφερική αισθητική νευροπάθεια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 10 ασθενείς (1,9%) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η περιφερική αισθητική νευροπάθεια συνεχιζόταν σε 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

#### *Καρδιακές διαταραχές*

Στη μελέτη TAX316, 26 ασθενείς (3,5%) στο σκέλος TAC και 17 ασθενείς (2,3%) στο σκέλος FAC εμφάνισαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Όλες εκτός από μια ασθενή σε κάθε σκέλος διαγνώστηκαν με ΣΚΑ σε περισσότερο από 30 ημέρες από την περίοδο της αγωγής. Δύο ασθενείς στο σκέλος TAC και 4 ασθενείς στο σκέλος FAC απεβίωσαν λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.

Στη μελέτη GEICAM 9805, 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος FAC ανέπτυξαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατά την περίοδο παρακολούθησης. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), καμία ασθενής στο σκέλος TAC δεν είχε ΣΚΑ και 1 ασθενής στο σκέλος FAC απεβίωσε λόγω διατατικής μυοκαρδιοπάθειας και παρατηρήθηκε ότι η ΣΚΑ συνεχιζόταν σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

#### *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού*

Στη μελέτη TAX316, αλωπεκία που επέμεινε στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας παρατηρήθηκε σε 687 από τους 744 ασθενείς (92,3%) σε TAC και σε 645 από τους 736 ασθενείς (87,6%) σε FAC.

Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) η αλωπεκία παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 29 ασθενείς TAC (3,9%) και 16 ασθενείς FAC (2,2%).

Στη μελέτη GEICAM 9805 αλωπεκία που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 49 ασθενείς (9,2%) στο σκέλος TAC και σε 35 ασθενείς (6,7%) στο σκέλος FAC. Η αλωπεκία που σχετιζόταν με το φάρμακο της μελέτης ξεκίνησε ή επιδεινώθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης σε 42 ασθενείς (7,9%) στο σκέλος TAC και σε 30 ασθενείς (5,8%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η αλωπεκία συνεχιζόταν σε 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

#### *Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού*

Στη μελέτη TAX316 αμηνόρροια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 202 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (27,2%) και 125 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (17,0%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι η αμηνόρροια συνεχιζόταν σε 121 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (16,3%) και σε 86 ασθενείς στο σκέλος FAC (11,7%).

Στη μελέτη GEICAM 9805 αμηνόρροια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 18 ασθενείς (3,4 %) στο σκέλος TAC και σε 5 ασθενείς (1,0 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η αμηνόρροια συνεχιζόταν σε 7 ασθενείς (1,3%) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος FAC.

#### *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*

Στη μελέτη TAX316 περιφερικό οίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας παρατηρήθηκε σε 119 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (16,0%) και 23 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (3,1%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών), το περιφερικό οίδημα συνεχιζόταν σε 19 ασθενείς στο σκέλος TAC (2,6%) και σε 4 ασθενείς στο σκέλος FAC (0,5%).

Στη μελέτη TAX316 λεμφοίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 11 από 744 ασθενείς

στο σκέλος TAC (1,5%) και 1 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (0,1%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι το λεμφοίδημα συνεχιζόταν σε 6 ασθενείς στο σκέλος TAC (0,8%) και σε 1 ασθενή στο σκέλος FAC (0,1%).

Στη μελέτη TAX316 εξασθένιση που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 236 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (31,7%) και 180 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (24,5%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι η εξασθένιση συνεχιζόταν σε 29 ασθενείς στο σκέλος TAC (3,9%) και σε 16 ασθενείς στο σκέλος FAC (2,2%).

Στη μελέτη GEICAM 9805 περιφερικό οίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), καμία ασθενής (0%) στο σκέλος TAC δεν είχε περιφερικό οίδημα και παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC. Το λεμφοίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 5 ασθενείς (0,9%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, παρατηρήθηκε ότι το λεμφοίδημα συνεχιζόταν σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Η εξασθένιση που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 12 ασθενείς (2,3%) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, παρατηρήθηκε ότι η εξασθένιση συνεχιζόταν σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος FAC.

#### *Οξεία λευχαιμία/Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο*

Μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης στη μελέτη TAX316, οξεία λευχαιμία αναφέρθηκε σε 3 από τις 744 ασθενείς (0,4%) σε TAC και σε 1 από τις 736 ασθενείς (0,1%) σε FAC. Μία ασθενής στο σκέλος TAC (0,1%) και 1 ασθενής στο σκέλος FAC (0,1%) απεβίωσαν λόγω AML κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών). Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο αναφέρθηκε σε 2 από τις 744 ασθενείς (0,3%) σε TAC και σε 1 από τις 736 ασθενείς (0,1%) σε FAC.

Μετά από περίοδο παρακολούθησης 10 ετών της μελέτης GEICAM 9805, οξεία λευχαιμία παρουσιάστηκε σε 1 από τις 532 (0,2%) ασθενείς στο σκέλος TAC. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά σε ασθενείς στο σκέλος FAC. Δεν διαγνώστηκε καμία ασθενής με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σε καμία από τις ομάδες θεραπείας.

#### *Επιπλοκές της ουδετεροπενίας*

Ο πίνακας που δίνεται πιο κάτω καταδεικνύει ότι η επίπτωση της ουδετεροπενίας 4<sup>ου</sup> 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)

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο αδενοκαρκίνωμα στομάχου για τη Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
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/οδυνοφαγία (G3/4: 0,7%)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία (G3/4: 4,0%)	Εξάνθημα κνησμούδες (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%)	

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο αδενοκαρκίνωμα στομάχου για τη Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

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).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου για τη Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-φθοριοουρακίλη

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (G3/4: 6,3%), Ουδετεροπενική λοίμωξη		
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)		Καρκινικό άλγος (G3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G 3/4: 76,3%), Αναιμία (G 3/4: 9,2%), Θρομβοπενία (G 3/4: 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 (G 3/4: 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%)	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία (G 3/4: 0,6%), Στοματίτιδα (G 3/4: 4,0%), Διάρροια (G 3/4: 2,9%), Έμετος (G 3/4: 0,6%)	Δυσκοιλιότητα, Οισοφαγίτιδα / δυσφαγία / οδυνοφαγία (G 3/4: 0,6%), Κοιλιακό άλγος, Δυσπεψία, Αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα (G 3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία (G 3/4: 10,9%)	Κνησμάδες εξάνθημα, Ξηροδερμία, Απολέπιση (G 3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του μυσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία (G 3/4: 0,6%)	
Γενικές διαταραχές και	Λήθαργος,		

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία (G 3/4: 0,6%), Κατακράτηση υγρών, Οίδημα		
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση σωματικού βάρους	

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

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (G3/4: 3,6%)	Ουδετεροπενική λοίμωξη	
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη 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%)		
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%), Κνησμώνες εξάνθημα	Ξηροδερμία, Απολέπιση	
Διαταραχές του μυσκελετικού		Μυαλγία (G3/4: 0,4%)	

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Όχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
συστήματος και του συνδετικού ιστού			
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%)		
Παρακλινικές εξετάσεις	Μείωση σωματικού βάρους		Αύξηση σωματικού βάρους

### Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

#### *Νεοπλάσματα καλοήγη και κακοήγη (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)*

Έχουν αναφερθεί δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (συχνότητα μη γνωστές), συμπεριλαμβανομένου του μη Hodgkin λεμφώματος σε σχέση με docetaxel όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες αντικαρκινικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες. Έχουν αναφερθεί οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (συχνότητα όχι συχνές) σε πιλοτικές κλινικές μελέτες σε καρκίνο του μαστού με σχήμα TAC.

#### *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. Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συχνότητα μη γνωστή) με τη docetaxel σε ασθενείς οι οποίοι είχαν εμφανίσει προηγουμένως αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην πακλιταξέλη.

#### *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. Περιπτώσεις κυστεοειδούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας (CMO) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν docetaxel.

#### *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. Έχει αναφερθεί κοιλιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας (συχνότητα μη γνωστή), ενίοτε θανατηφόρος, σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με docetaxel σε συνδυασμό με άλλα σχήματα που περιλαμβάνουν δοξορουβικίνη, 5-φθοριουρακίλη και/ή κυκλοφωσφαμίδη.



### *Αγγειακές διαταραχές*

Σπάνια έχουν αναφερθεί φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια.

### *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου*

Οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, και περιπτώσεις διαμέσου πνευμονίας/πνευμονίτιδας, διαμέσου πνευμονοπάθειας, πνευμονικής ίνωσης και αναπνευστικής ανεπάρκειας μερικές φορές θανατηφόρες έχουν αναφερθεί σπανίως. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονίτιδας από ακτινοβολία σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα ακτινοθεραπεία.

### *Διαταραχές του γαστρεντερικού*

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις εντεροκολίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της κολίτιδας, ισχαιμικής κολίτιδας και ουδετεροπενικής εντεροκολίτιδας, με πιθανή θανατηφόρο έκβαση (συχνότητα μη γνωστή).

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά αφυδάτωσης ως συνέπεια γαστρεντερικών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένης της εντεροκολίτιδας και της διάρρηξης του γαστρεντερικού σωλήνα.

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*

Περιπτώσεις δερματικού ερυθματώδους λύκου, φυσαλιδωδών ρήξεων όπως πολύμορφο ερύθημα, και σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TNT) και Οξεία Γενικευμένη Εξαοθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) έχουν αναφερθεί με docetaxel. Μεταβολές ομοιάζουσες με σκληρόδερμα, των οποίων συνήθως προηγούνταν το περιφερικό λεμφοίδημα έχουν αναφερθεί με την docetaxel. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μόνιμης αλωπεκίας (συχνότητα μη γνωστή).

### *Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών*

Νεφρική δυσλειτουργία και νεφρική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί. Σε περίπου 20% αυτών των περιπτώσεων δεν υπήρχαν παράγοντες κινδύνου για οξεία νεφρική ανεπάρκεια όπως συγχρόνηση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων και γαστρεντερικών διαταραχών.

### *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*

Σπάνια έχουν αναφερθεί φαινόμενα από αναμνηστική ακτινοβολία. Έχει παρατηρηθεί αναμνηστική αντίδραση στη θέση ένεσης σε σημείο προηγούμενης εξαγγείωσης (επανεμφάνιση δερματικής αντίδρασης στο σημείο μιας προηγούμενης εξαγγείωσης μετά τη χορήγηση docetaxel σε διαφορετική θέση) (συχνότητα μη γνωστή).

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

### *Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπονατραιμίας, που σχετίζονται κυρίως με αφυδάτωση, έμετο και πνευμονία. Έχουν παρατηρηθεί υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία και υπασβεστιαίμια, συνήθως σε συνδυασμό με γαστρεντερικές διαταραχές και ιδιαίτερα με διάρροια. Έχει αναφερθεί σύνδρομο λύσης όγκου, δυνητικά θανατηφόρο (μη γνωστή συχνότητα).

### *Μυοσκελετική διαταραχή*

Μυοσίτιδα έχει αναφερθεί με docetaxel (μη γνωστή συχνότητα).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### 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: Ταξάνες, κωδικός ATC: L01CD 02

##### Μηχανισμός δράσης

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.

##### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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.

##### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

###### 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+), 1.491 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel μία ώρα μετά από τη χορήγηση 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin και 500 mg/m<sup>2</sup> κυκλοφωσφαμίδης (σκέλος TAC) ή 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin ακολουθούμενο από 500 mg/m<sup>2</sup> fluorouracil και 500 mg/m<sup>2</sup>

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 επιπεπλεγμένη 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.

Πραγματοποιήθηκαν δύο ενδιάμεσες αναλύσεις και μια τελική ανάλυση. Η πρώτη ενδιάμεση ανάλυση σχεδιάστηκε 3 χρόνια μετά την ημερομηνία κατά την οποία είχε γίνει η στρατολόγηση των μισών ασθενών στη μελέτη. Η δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση έγινε αφότου 400 συμβάντα DFS είχαν καταγραφεί συνολικά, τα οποία οδήγησαν σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 55 μηνών. Η τελική ανάλυση έγινε όταν όλες οι ασθενείς έφτασαν την επίσκεψη παρακολούθησης των 10 ετών (εκτός εάν είχαν κάποιο συμβάν DFS ή προηγουμένως ήταν αδύνατη η παρακολούθησή τους). Η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) ήταν το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και η συνολική επιβίωση (OS) ήταν το δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Μια τελική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με μια πραγματική διάμεση παρακολούθηση 96 μηνών. Αποδείχθηκε σημαντικά μεγαλύτερη, ελεύθερη νόσου, επιβίωση στο σκέλος TAC σε σύγκριση με το σκέλος FAC. Η συχνότητα υποτροπών στα 10 χρόνια μειώθηκε στους ασθενείς που έλαβαν το TAC έναντι εκείνων που έλαβαν το FAC (39% έναντι 45%, αντίστοιχα), ήτοι απόλυτη μείωση του κινδύνου σε ποσοστό 6% ( $p = 0,0043$ ). Επίσης η συνολική επιβίωση στα 10 χρόνια αυξήθηκε σημαντικά με το TAC σε σύγκριση με το FAC (76% έναντι 69%, αντίστοιχα), ήτοι απόλυτη μείωση του κινδύνου θανάτου σε ποσοστό 7% ( $p = 0,002$ ). Επειδή το όφελος που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στη DFS και στη OS, η θετική αναλογία οφέλους/κινδύνου για το TAC σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν καταδείχθηκε πλήρως στην τελική ανάλυση.

Συνολικά, τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν θετική αναλογία οφέλους κινδύνου για το TAC συγκριτικά με το FAC.

Αναλύθηκαν οι υποπληθυσμοί των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με το TAC σύμφωνα με τους προοπτικά καθορισμένους κύριους 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	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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 της Docetaxel για τη συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία. 1.060 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel χορηγούμενα 1 ώρα μετά από 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin και 500 mg/m<sup>2</sup> κυκλοφωσφαμίδης (539 ασθενείς στο σκέλος TAC) είτε 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin ακολουθούμενα από 500 mg/m<sup>2</sup> fluorouracil και 500 mg/m<sup>2</sup> 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. Η Docetaxel χορηγείτο ως έγχυση διάρκειας μίας ώρας, ενώ όλα τα υπόλοιπα φαρμακευτικά προϊόντα 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.

Μία αρχική ανάλυση και μία επικαιροποιημένη ανάλυση διεξήχθησαν. Η αρχική ανάλυση έγινε όταν όλοι οι ασθενείς είχαν περίοδο παρακολούθησης μεγαλύτερη των 5 ετών (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 77 μηνών). Η επικαιροποιημένη ανάλυση διενεργήθηκε όταν όλοι οι ασθενείς έφτασαν την επίσκεψη παρακολούθησης των 10 ετών (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών) (εκτός εάν είχαν κάποιο συμβάν DFS ή προηγουμένως ήταν αδύνατη η παρακολούθησή τους). Η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) ήταν το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και η συνολική επιβίωση (OS) ήταν το δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών 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). Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 10 ετών και 5 μηνών, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 16,5% του κινδύνου υποτροπής σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p=0,1646). Τα δεδομένα από την επιβίωση ελεύθερη νόσου δεν ήταν στατιστικά σημαντικά αλλά εξακολουθούσαν να συνδέονται με θετική τάση προς όφελος του TAC.

Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών η συνολική επιβίωση (OS) ήταν 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. Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 10 ετών και 5 μηνών, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 9% του κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Το ποσοστό επιβίωσης ήταν 93,7% στο σκέλος TAC και 91,4% στο σκέλος FAC, στο χρονικό σημείο των 8 ετών παρακολούθησης, και 91,3% στο σκέλος TAC και 89% στο σκέλος FAC, στο χρονικό σημείο των 10 ετών παρακολούθησης.

Η θετική αναλογία οφέλους κινδύνου παραμένει αμετάβλητη για το TAC σε σύγκριση με το FAC.

Αναλύθηκαν υποσύνολα ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με TAC σύμφωνα με τους προοπτικά καθορισμένους μείζονες προγνωστικούς παράγοντες στην αρχική ανάλυση (στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών) (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
<b>Σύνολο</b>	539	0,68	0,49-0,93
<b>Ηλικιακή κατηγορία 1</b>			
<50 ετών	260	0,67	0,43-1,05
≥50 ετών	279	0,67	0,43-1,05
<b>Ηλικιακή κατηγορία 2</b>			
<35 ετών	42	0,31	0,11-0,89
≥35 ετών	497	0,73	0,52-1,01
<b>Κατάσταση ορμονικών υποδοχέων</b>			
Αρνητική	195	0,7	0,45-1,1
Θετική	344	0,62	0,4-0,97
<b>Μέγεθος όγκου</b>			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
<b>Ιστολογικός βαθμός</b>			
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
<b>Κατάσταση εμμηνόπαυσης</b>			
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)	
Υποομάδες	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	τιμή του p (p-value)
Ικανοποίηση σχετικής ένδειξης για χημειοθεραπεία <sup>a</sup>				
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

<sup>a</sup> 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/m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες.

Στις ασθενείς στις οποίες είχε αποτύχει η θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες, η docetaxel συγκρίθηκε με τη doxorubicin (75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> κάθε 6 εβδομάδες και 6 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> έγχυση σε 1 ώρα, είτε paclitaxel, 175 mg/m<sup>2</sup> 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,  $p < 0,001$ ) 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/m<sup>2</sup>) σε συνδυασμό με docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) (σκέλος AT) έναντι doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>) σε συνδυασμό με cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>) (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/m<sup>2</sup>) μαζί με trastuzumab ή χωρίς αυτή. Προηγουμένως 60% των ασθενών έλαβαν συμπληρωματικά χημειοθεραπεία βασιζόμενη 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 <sup>1</sup> n=92	Docetaxel <sup>1</sup> 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 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

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

1 Πλήρης ανάλυση (πρόθεση για θεραπεία)

2 Υπολογισθείσα μέση επιβίωση

#### Docetaxel σε συνδυασμό με capecitabine

Στοιχεία από μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή 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 δοκιμή, 255 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες) και capecitabine (1.250 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα διακοπής). 256 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup> 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 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 παρατεταμένα για τη docetaxel στα 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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, 1.218 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/m<sup>2</sup> docetaxel (T) ως έγχυση 1 ώρας, άμεσα ακολουθούμενη από 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatin (Cis) για 30-60 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες (TCis), 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> vinorelbine (V) χορηγούμενη για 6-10 λεπτά κατά την 1η, 8η, 15η, 22η ημέρα ακολουθούμενη από 100 mg/m<sup>2</sup> 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 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

#### Μεταστατικός ανθεκτικός στον ευνουχισμό καρκίνος του προστάτη

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη σε ασθενείς με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (TAX 327). Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 1.006 ασθενείς με KPS  $\geq$  60 στις ακόλουθες ομάδες αγωγής:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες για 10 κύκλους.
- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενο εβδομαδιαίως τις πρώτες 5 εβδομάδες σε ένα κύκλο 6 εβδομάδων για 5 κύκλους.
- Μιτοξαντρόνη 12 mg/m<sup>2</sup> 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:

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

† Δοκιμασία στρωματοποίησης log-rank

\*Ουδός για στατιστική σημαντικότητα = 0,0175

\*\* PSA: 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.

### Μεταστατικός ορμονοευαίσθητος καρκίνος του προστάτη

#### Μελέτη STAMPEDE

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με την καθιερωμένη θεραπεία (ADT) σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, πολλαπλών κέντρων, πολλαπλών σκελών και πολλαπλών σταδίων (MAMS) μελέτη με ένα απλό σχεδιασμό φάσης II/III (STAMPEDE - MRC PR08). Συνολικά 1776 άρρνες ασθενείς εισηχθησαν στα θεραπευτικά σκέλη ενδιαφέροντος:

- Καθιερωμένη θεραπεία + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, χορηγούμενο κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους
- Καθιερωμένη θεραπεία μόνο

Το σχήμα με docetaxel χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη 5 mg δύο φορές την ημέρα συνέχεια.

Μεταξύ των 1776 τυχαιοποιημένων ασθενών 1086 (61%) είχαν μεταστατική νόσο, οι 362 τυχαιοποιήθηκαν σε docetaxel σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία, 724 έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία μόνο.

Σε αυτούς τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με docetaxel σε σύγκριση με τις ομάδες της καθιερωμένης θεραπείας μόνο, με διάμεση συνολική επιβίωση 19 μήνες περισσότερο με την προσθήκη της docetaxel στην καθιερωμένη θεραπεία (HR = 0,76,95 % CI = 0,62-0,92, p = 0,005).

Τα δεδομένα της αποτελεσματικότητας του σκέλους της docetaxel έναντι του σκέλους ελέγχου σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Η αποτελεσματικότητα της docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και καθιερωμένη θεραπεία στην αντιμετώπιση των ασθενών με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (STAMPEDE)

Τελικό σημείο	Docetaxel + καθιερωμένη θεραπεία	Καθιερωμένη θεραπεία μόνο
Αριθμός ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) <b>95% CI</b> Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου 95% CI p-value <sup>a</sup>	362  62 51-73  0,76 (0,62-0,92) 0,005	724  43 40-48  0,66 (0,57-0,76) < 0,001
Επιβίωση ελεύθερη υποτροπών <sup>b</sup> Διάμεσος (μήνες) <b>95% CI</b>  Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου 95% CI p-value <sup>a</sup>	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12

<sup>a</sup> p-value υπολογιζόμενη με βάση τη δοκιμασία του δείκτη πιθανότητας και προσαρμοσμένη για όλους τους συντελεστές στρωματοποίησης (εκτός από την κεντρική και προγραμματισμένη ορμονοθεραπεία) και διαστρωματοωμένη σε δοκιμαστική περίοδο

<sup>b</sup> Επιβίωση ελεύθερη υποτροπής: χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι την πρώτη απόδειξη τουλάχιστον μιας από τις εξής: βιοχημική υποτροπή (που ορίζεται ως η αύξηση κατά 50% πάνω από τη χαμηλότερη τιμή εντός 24 εβδομάδων και άνω των 4 ng/ml και επιβεβαιωμένο από επανέλεγχο ή θεραπεία)· πρόοδος νόσου είτε τοπική, σε λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένες μεταστάσεις· σκελετικό σύμβαμα· ή θάνατος από καρκίνο του προστάτη.

### Μελέτη CHAARTED

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel που χορηγήθηκε στην έναρξη της θεραπείας με στέρηση ανδρογόνου (ADT) σε ασθενείς με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη φάσης III (CHAARTED). Συνολικά, 790 άρρενες ασθενείς εισηχθήσαν στις 2 θεραπευτικές ομάδες.

- ADT + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενο στην έναρξη του ADT που χορηγήθηκε κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους
- ADT μόνο

Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα θεραπείας με docetaxel συγκριτικά με την ομάδα ADT μόνο, με διάμεση συνολική επιβίωση 13,6 μήνες περισσότερο με την προσθήκη docetaxel σε ADT (αναλογία κινδύνου = 0,61, διάστημα εμπιστοσύνης 95% CI = 0,47-0,80, p = 0,0003).

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας ή το σκέλος docetaxel έναντι του σκέλους ελέγχου συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Αποτελεσματικότητα της docetaxel και ADT στη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (CHAARTED)

Τελικό σημείο	Docetaxel +ADT	ADT μόνο
Αριθμός ασθενών	397	393
Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες)		
Όλοι οι ασθενείς	57,6	44,0
<b>95% CI</b>	49,1-72,8	34,4-49,1
Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-value <sup>a</sup>	0,0003	--
Επιβίωση ελεύθερη υποτροπών		
Διάμεσος (μήνες)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-value*	P<0,0001	--
PSA ανταπόκριση** στους 6 μήνες - N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-value <sup>a*</sup>	<0,0001	--
PSA ανταπόκριση** στους 12 μήνες - N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-value <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Χρόνος μέχρι ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη <sup>b</sup>		
Διάμεσος (μήνες)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-value <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Χρόνος μέχρι την κλινική πρόοδο <sup>c</sup>		
Διάμεσος (μήνες)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-value <sup>a*</sup>	<0,0001	--

<sup>a</sup> Χρόνος έως τις μεταβλητές συμβάματος: Διαστρωμάτωση δοκιμασίας log-rank.

Μεταβλητές αναλογίας ανταπόκρισης: Ακριβής δοκιμασία κατά Fisher

\* p-value για περιγραφικό σκοπό.

\*\* PSA ανταπόκριση: ανταπόκριση Ειδικού Προστατικού Αντογόνου: επίπεδα PSA <0,2 ng/ml σε 2 διαδοχικές μετρήσεις με απόσταση τουλάχιστον 4 εβδομάδες.

<sup>b</sup> Χρόνος μέχρι ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη = χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την πρόοδο του PSA ή την κλινική εξέλιξη (π.χ., αύξηση των συμπτωματικών οστικών μεταστάσεων, πρόοδος με βάση τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης επί συμπαγών όγκων (RECIST), ή κλινική επιδείνωση λόγω του καρκίνου σύμφωνα με τη γνώμη του Ερευνητή), όποιο συμβεί πρώτο.

<sup>c</sup> Ο χρόνος έως την κλινική εξέλιξη = ο χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι την κλινική εξέλιξη (π.χ., αύξηση των συμπτωμάτων των οστικών μεταστάσεων· εξέλιξη σύμφωνα με τα RECIST· ή κλινική επιδείνωση λόγω του καρκίνου σύμφωνα με τη γνώμη του ερευνητή).

### 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/m<sup>2</sup> την 1<sup>η</sup> ημέρα) σε συνδυασμό με cisplatin (C) (75 mg/m<sup>2</sup> την 1<sup>η</sup> ημέρα) και 5-fluorouracil (F) (750 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως για 5 ημέρες) ή cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> την 1<sup>η</sup> ημέρα) και 5-fluorouracil (1.000 mg/m<sup>2</sup> 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)	1,293 (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 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, ανοικτή 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/m<sup>2</sup> docetaxel (T), ακολουθούμενη από cisplatin (P) 75 mg/m<sup>2</sup> ακολουθούμενη από 5-fluorouracil (F) 750 mg/m<sup>2</sup> 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 διαστάτου 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/m<sup>2</sup> ακολουθούμενη από 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> 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 διαστάτου 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 μεταδιόταν 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: 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 μια 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 εξέλιξη 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 p	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 p	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 τυχαίοποιημένη, 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, τυχαίοποιήθηκαν 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/m<sup>2</sup> docetaxel (T) με ενδοφλέβια έγχυση την 1η ημέρα ακολουθούμενη από cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup>, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1.000 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα 5-fluorouracil (F) από την 1η έως την 4<sup>η</sup> 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/m<sup>2</sup> χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1.000 mg/m<sup>2</sup>/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
Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,70 (0,54-0,90)	
*Τιμή p	0,0058	
Διάμεση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (μήνες) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,71 (0,56-0,90)	
** Τιμή p	0,004	
Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (CR + PR) στη χημειοθεραπεία (%) (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***Τιμή p	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 p	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

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει άρει την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το προϊόν αναφοράς που περιέχει docetaxel σε όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού για τον καρκίνο του μαστού, τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, τον καρκίνο του προστάτη, το γαστρικό καρκίνωμα και τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, εξαιρουμένου του λιγότερο διαφοροποιημένου ρινοφαρυγγικού καρκινώματος τύπου II και III (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η φαρμακοκινητική της docetaxel έχει μελετηθεί σε ενήλικες καρκινοπαθείς μετά από χορήγηση 20-115 mg/m<sup>2</sup> 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, αντίστοιχως. Η βραδεία



τελευταία φάση οφείλεται, εν μέρει, σε σχετικώς βραδεία εκροή της docetaxel από το περιφερικό διαμέρισμα.

### Κατανομή

Μετά από τη χορήγηση δόσης 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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%.

### Αποβολή

Μια μελέτη με <sup>14</sup>C-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.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικία και φύλο*

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.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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).

#### *Κατακράτηση υγρών*

Η κάθαρση της docetaxel δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με μικρή ή μέτρια κατακράτηση υγρών και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή κατακράτηση υγρών.

### Συνδυασμένη θεραπεία

#### *Doxorubicin*

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 συγχορήγησή τους.

#### *Capecitabine*

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<sub>max</sub> και AUC) και καμία επίδραση της docetaxel στη φαρμακοκινητική ενός από τους μεταβολίτες που σχετίζονται με την capecitabine, του 5'-DFUR.

#### *Cisplatin*

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.

### *Cisplatin και 5-fluorouracil*

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

### *Πρεδνιζόνη και δεξαμεθαζόνη*

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

### *Πρεδνιζόνη*

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 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**

#### Φιαλίδιο με πυκνό διάλυμα

Πολυσορβικό 80  
Αιθανόλη, άνυδρη.

#### Φιαλίδιο διαλύτη

Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

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

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

- 18 μήνες.
- Διάλυμα πρόμιγμα: η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση είναι αποδεδειγμένη για χρονικό διάστημα 8 ωρών, όταν φυλάσσεται μεταξύ 2 °C και 8 °C ή σε θερμοκρασία δωματίου (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C). Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Σε περίπτωση που δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση, είναι ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν πρέπει να είναι περισσότερο από 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν έχει λάβει χώρα αραίωση σε ελεγχόμενες και επιβεβαιωμένα αποστειρωμένες συνθήκες.
- Διάλυμα έγχυσης: η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση είναι αποδεδειγμένη για χρονικό διάστημα 4 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C). Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Σε περίπτωση που δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση, είναι ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν πρέπει να είναι περισσότερο από 24 ώρες

στους 2°C έως 8°C, εκτός εάν έχει λάβει χώρα αραίωση σε ελεγχόμενες και επιβεβαιωμένα αποστειρωμένες συνθήκες.

#### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του διαλυθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

#### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε κουτί περιέχει:

- Ένα φιαλίδιο με πυκνό διάλυμα και,
- Ένα φιαλίδιο με διαλύτη
- Φιαλίδιο πυκνού διαλύματος Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Διαυγές γυάλινο τύπου I φιαλίδιο των 6 ml με βρωμοβουτυλικό ελαστικό πώμα εισχώρησης και αποσπώμενο πώμα.

Αυτό το φιαλίδιο περιέχει 0,72 ml διαλύματος 27,73 mg/ml docetaxel σε πολυσορβικό 80 (όγκος πλήρωσης: 24,4 mg/0,88 ml). Αυτός ο όγκος πλήρωσης έχει καθοριστεί και εκτιμηθεί κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του docetaxel για να αντισταθμίσει την απώλεια υγρού κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας του προμείγματος που οφείλεται στον αφρό που δημιουργείται, στην προσκόλληση στα τοιχώματα του φιαλιδίου και στον «ανεκμετάλλευτο όγκο». Αυτή η υπερπλήρωση διασφαλίζει, μετά από αραίωση με όλο το περιεχόμενο του συνοδευτικού φιαλιδίου του διαλύτη για το docetaxel, την ύπαρξη ενός ελάχιστου εξαγωγίμου όγκου 2 ml προμείγματος που περιέχει 10 mg/ml docetaxel, το οποίο αντιστοιχεί στην αναγραφόμενη ποσότητα των 20 mg/0,72 ml ανά φιαλίδιο.

##### Φιαλίδιο διαλύτη

Διαυγές γυάλινο τύπου I φιαλίδιο των 6 ml με βρωμοβουτυλικό ελαστικό πώμα εισχώρησης και αποσπώμενο πώμα.

Το φιαλίδιο του διαλύτη περιέχει 1,28 ml ύδωρ για ενέσιμα (όγκος πλήρωσης: 1,71 ml). Η προσθήκη ολόκληρου του περιεχομένου του φιαλιδίου του διαλύτη στο περιεχόμενο του φιαλιδίου Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, διασφαλίζει συγκέντρωση προμείγματος 10 mg/ml docetaxel.

#### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Docetaxel Teva είναι αντινεοπλασματικός παράγοντας και, όπως συμβαίνει και με άλλες δνηντικά τοξικές ενώσεις, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χρήση και την προετοιμασία των διαλυμάτων docetaxel. Συνιστάται η χρήση γαντιών.

Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα Docetaxel Teva, 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 Docetaxel, το διάλυμα πρόμιγμα ή το διάλυμα έγχυσης έρθουν σε επαφή με τους βλεννογόνους πλυθείτε αμέσως και επιμελώς με νερό.

##### Προετοιμασία για ενδοφλέβια χορήγηση

##### α) Προετοιμασία του διαλύματος πρόμιγμα Docetaxel Teva (10 mg docetaxel/ml)

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

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

Ενέστε ολόκληρο το περιεχόμενο της σύριγγας στο αντίστοιχο φιαλίδιο του Docetaxel Teva.

Βγάλτε τη σύριγγα και τη βελόνα και αναμίξτε με το χέρι με επαναλαμβανόμενες αναστροφές τουλάχιστον για 45 δευτερόλεπτα. Μην το ανακινείτε.

Αφήστε το φιαλίδιο του προμίγματος σε ηρεμία για 5 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C) και μετά ελέγξτε αν το διάλυμα είναι ομοιογενές και διαυγές. (Η παρουσία αφρού είναι φυσιολογική ακόμη και μετά την πάροδο 5 λεπτών λόγω της παρουσίας του πολυσορβικού 80 στη σύνθεση).

Το διάλυμα πρόμιγμα περιέχει 10 mg/ml docetaxel και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος πρόμικτος είναι αποδεδειγμένη, για χρονικό διάστημα 8 ωρών, όταν φυλάσσεται μεταξύ 2 °C και 8 °C ή σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C).

### β) Προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης

Μπορεί να είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν περισσότερα από ένα φιαλίδια πρόμικτος για να χορηγηθεί η απαιτούμενη δόση στον ασθενή. Με βάση την απαιτούμενη δόση για κάθε ασθενή, που εκφράζεται σε mg, χρησιμοποιήστε διαβαθμισμένες σύριγγες με προσαρμοσμένη βελόνα για να αποσπάσετε με άσηπτο τρόπο τον ανάλογο όγκο πρόμικτος που περιέχει 10 mg/ml docetaxel, από τον ανάλογο αριθμό φιαλιδίων πρόμικτος. Για παράδειγμα, μια δόση 140 mg docetaxel θα απαιτούσε 14 ml διαλύματος πρόμικτος docetaxel.

Ενέστε τον απαιτούμενο όγκο πρόμικτος μέσα σε ένα σάκο ελεύθερο PVC ή σε μία φιάλη έγχυσης περιεκτικότητας 250 ml που περιέχει είτε 5% διάλυμα γλυκόζης ή διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση.

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

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

Το διάλυμα έγχυσης Docetaxel Teva 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.

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

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Ολλανδία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/09/611/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιανουαρίου 2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 του Ιούλη 2014

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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

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

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 80 mg docetaxel. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 27,73 mg docetaxel.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε φιαλίδιο με πυκνό διάλυμα περιέχει 25,1% (w/w) άνυδρης αιθανόλης (723 mg άνυδρης αιθανόλης).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές ιξώδες, κίτρινο έως καφεκίτρινο διάλυμα.

Ο διαλύτης είναι ένα άχρωμο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Καρκίνος του μαστού

Το Docetaxel Teva 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 εφραιωμένα κριτήρια για την πρωτογενή θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού (βλ. παράγραφο 5.1).

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

Το Docetaxel Teva 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 προηγούμενης χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο.

#### Καρκίνος του προστάτη

Το Docetaxel Teva σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη.

Το Docetaxel Teva σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρογόνου (ADT), με ή χωρίς πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη.

#### Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Το Docetaxel Teva 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 προηγούμενης χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο.

#### Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

Το Docetaxel Teva 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).

#### Δοσολογία

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).

Σε μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό 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).

Σε μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη, ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη 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).

Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας.

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 δόση docetaxel είναι 75 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενη 1 ώρα μετά από τη χορήγηση 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin και 500 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>. Ως θεραπεία πρώτης γραμμής η docetaxel χορηγείται σε δόση 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>).

Σε συνδυασμό με trastuzumab η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 100 mg/m<sup>2</sup> 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 τη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Σε συνδυασμό με capecitabine, η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 75 mg/m<sup>2</sup> κάθε τρεις εβδομάδες, συνδυαζόμενη με 1.250 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> docetaxel ακολουθούμενο από 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatin για 30-60 λεπτά. Για τη θεραπεία μετά από αποτυχία προηγούμενης χημειοθεραπείας που βασίζεται σε πλατίνα, η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m<sup>2</sup> ως μονοθεραπεία.

#### Καρκίνος του προστάτη

*Μεταστατικός ανθεκτικός στον ενουχιισμό καρκίνος του προστάτη*

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

*Μεταστατικός ορμονοεναίσθητος καρκίνος του προστάτη*

Η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης μπορεί να χορηγηθούν από του στόματος, δύο φορές ημερησίως, συνεχώς.

#### Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 75 mg/m<sup>2</sup> ως έγχυση 1 ώρας, που ακολουθείται από cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> ως έγχυση 1 έως 3 ωρών (και τα δύο την πρώτη ημέρα), που ακολουθούνται από 5-Fluorouracil 750 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας ακολουθούμενη από cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> εντός 1 ώρας, κατά την 1η ημέρα,



ακολουθούμενη από 5-fluorouracil ως μία συνεχής έγχυση 750 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενη με έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες, ακολουθούμενη από 5-fluorouracil ως συνεχής έγχυση 1000 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 1500$  κύτταρα/mm<sup>3</sup>. Σε ασθενείς οι οποίες κατά τη θεραπεία με docetaxel παρουσίασαν είτε εμπύρετη ουδετεροπενία, αριθμό ουδετεροφίλων  $< 500$  κύτταρα/mm<sup>3</sup> 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<sup>2</sup> σε 75 mg/m<sup>2</sup> ή/και από 75 σε 60 mg/m<sup>2</sup>. Εάν ένας ασθενής συνεχίζει να παρουσιάζει τις αντιδράσεις αυτές κατά τη χορήγηση 60 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>.

#### Σε συνδυασμό με cisplatin

Σε ασθενείς στους οποίους αρχικά η δόση ήταν 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και των οποίων οι κατώτερες τιμές των αιμοπεταλίων κατά τον προηγούμενο κύκλο της θεραπείας είναι  $< 25.000$  κύτταρα/mm<sup>3</sup> 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<sup>2</sup>. 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, και μετά θα πρέπει να επαναληφθεί η θεραπεία με 55 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> σε 60 mg/m<sup>2</sup>. Εάν παρουσιαστούν επακόλουθα επεισόδια επιπλεγμένης ουδετεροπενίας η δόση της docetaxel θα πρέπει να μειωθεί από 60 mg/m<sup>2</sup> σε 45 mg/m<sup>2</sup>. Σε περίπτωση θρομβοπενίας σταδίου 4 η δόση docetaxel θα πρέπει να ελαττωθεί από 75 σε 60 mg/m<sup>2</sup>. Δεν θα πρέπει να επαναχορηγούνται σε ασθενείς επακόλουθοι κύκλοι docetaxel μέχρις ότου τα ουδετερόφιλα επανέλθουν σε επίπεδο > 1500 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και τα αιμοπετάλια επανέλθουν στο επίπεδο των > 100,000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>. 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/m<sup>2</sup>, 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<sup>2</sup> (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 ενδεδεικνόμενο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική βλάβη που έλαβαν

θεραπεία docetaxel σε συνδυασμό.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-φλουοουρασίλ για τη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου, η πιλοτική κλινική μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ALT και/ή AST > 1,5 × ULN σε συνδυασμό με αλκαλική φωσφατάση > 2,5 × ULN, και χολερυθρίνη > 1 × 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 Teva στο ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα σε παιδιά ηλικίας από 1 μηνός έως κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμη εδραιωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Docetaxel Teva 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 ασθενείς

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

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).

#### Τρόπος χορήγησης

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία και χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η docetaxel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με αρχικό αριθμό ουδετερόφιλων < 1500 κύτταρα/mm<sup>3</sup>.

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 συνιστάται 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 ουδετερόφιλων 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/ $\text{mm}^3$  για επτά ή περισσότερες ημέρες) κατά την πορεία μίας συνεδρίας με docetaxel, συνιστάται μείωση της δόσολογίας 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).

#### Γαστρεντερικές αντιδράσεις

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ουδετεροπενία, ιδιαίτερα σε κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών. Αν και η πλειοψηφία των περιπτώσεων εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια του πρώτου ή του δεύτερου κύκλου θεραπείας με σχήμα που περιέχει docetaxel, η εντεροκολίτιδα θα μπορούσε να αναπτυχθεί ανά πάσα στιγμή και θα μπορούσε να οδηγήσει σε θάνατο ήδη από την πρώτη ημέρα που παρουσιάστηκε. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πρώιμες εκδηλώσεις σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.2, 4.4 Αιματολογία και 4.8).

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την πιθανότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας ιδιαίτερα 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. Ασθενείς οι οποίοι έχουν εμφανίσει προηγουμένως αντίδραση υπερευαισθησίας στην πακλιταξέλη μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης αντίδρασης υπερευαισθησίας στη docetaxel, συμπεριλαμβανομένης της αντίδρασης υπερευαισθησίας βαρύτερης μορφής. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας 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).

Έχουν αναφερθεί Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις (SCAR) όπως το Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) και η Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) με τη θεραπεία με docetaxel. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα σοβαρών εκδηλώσεων του δέρματος και να παρακολουθούνται στενά. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή του docetaxel.

#### 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.

#### Διαταραχές του αναπνευστικού

Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, διάμεση πνευμονία/πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονική ίνωση και αναπνευστική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί και μπορεί να σχετίζονται με θανατηφόρο έκβαση. Περιστατικά πνευμονίτιδας από ακτινοβολία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ακτινοθεραπεία.

Εάν αναπτυχθούν νέα ή επιδεινωθούν τα πνευμονικά συμπτώματα, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, να διερευνώνται άμεσα και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Η διακοπή της αγωγής με docetaxel συστήνεται μέχρι να είναι διαθέσιμη η διάγνωση. Εγκαιρη χρήση υποστηρικτικών μέτρων φροντίδας μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της κατάστασης. Το όφελος της επανάληψης της θεραπείας με docetaxel θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά.

#### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς που τους έχουν χορηγηθεί 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 ενδείκνυόμενο.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil για τη θεραπεία ασθενών με αδenoκαρκίνωμα στομάχου, η πιλοτική κλινική μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ALT και/ή AST > 1,5 × ULN σε συνδυασμό με αλκαλική φωσφατάση > 2,5 × ULN, και χολερυθρίνη > 1 × 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).

### 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.

Έχει αναφερθεί κοιλιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας (ενίοτε θανατηφόρος) σε ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με άλλα σχήματα που περιλαμβάνουν δοξορουβικίνη, 5-φθοριοουρακίλη και/ή κυκλοφωσφamide (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η καρδιολογική εκτίμηση κατά την έναρξη της αγωγής.

### Οφθαλμικές διαταραχές

Κυστεοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας (Cystoid macular oedema, CMO) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν docetaxel. Ασθενείς με επηρεασμένη όραση θα πρέπει να υποβληθούν σε άμεση και πλήρη οφθαλμολογική εξέταση. Σε περίπτωση που διαγνωστεί CMO, η αγωγή με docetaxel θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

### Δεύτερη πρωτοπαθής κακοήθεια

Έχουν αναφερθεί δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες όταν η docetaxel χορηγήθηκε σε συνδυασμό με αντικαρκινικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες. Οι δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (συμπεριλαμβανομένης της οξείας μυελοβλαστικής λευχαιμίας, του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και του μη Hodgkin λεμφώματος) μπορεί να εμφανιστούν αρκετούς μήνες ή χρόνια μετά τη θεραπεία που περιέχει docetaxel. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (βλέπε παράγραφο 4.8).

### Σύνδρομο όγκου λύσης

Το σύνδρομο λύσης όγκου έχει αναφερθεί με ντοσεταξέλη μετά τον πρώτο ή τον δεύτερο κύκλο (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο να εμφανίσουν σύνδρομο λύσης όγκου (π.χ. με νεφρική δυσλειτουργία, υπερουριχαιμία, ευμεγέθη όγκο, ταχεία εξέλιξη) πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται η διόρθωση της αφυδάτωσης και η θεραπεία των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

### Άλλες προειδοποιήσεις

Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας τόσο από τους άντρες όσο και από τις γυναίκες και για τους άντρες τουλάχιστον για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Η ταυτόχρονη χρήση docetaxel με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, και βορικοναζόλη) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

### 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 (ΣΚΑ)

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και κατά την περίοδο παρακολούθησης. Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με το σχήμα TAC για καρκίνο του μαστού με θετικούς λεμφαδένες, ο κίνδυνος ΣΚΑ έχει δείχθει ότι είναι υψηλότερος κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την αγωγή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

### Ασθενείς με λεμφαδένες 4+

Επειδή το όφελος που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στην ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) και στη συνολική επιβίωση (OS), η θετική σχέση όφελους/κινδύνου για το TAC σε ασθενείς με λεμφαδένες 4+ δεν καταδείχθηκε πλήρως στην τελική ανάλυση (βλ. παράγραφο 5.1).

### Ηλικιωμένοι

#### Προφυλάξεις για χρήση στην επικουρική θεραπεία του καρκίνου του μαστού

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

#### Προφυλάξεις για χρήση σε ανθεκτικό στον ευνοηγισμό καρκίνο του προστάτη

Σε μια μελέτη για καρκίνο του προστάτη, από τους 333 ασθενείς στους οποίους χορηγήτο docetaxel κάθε 3 εβδομάδες (TAX 327), 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 θκείνων που ήταν ηλικίας μικρότερης των 65 ετών.

#### Προφυλάξεις για χρήση σε ορμονο-ευαίσθητο καρκίνο του προστάτη

Σε μία μελέτη για τον ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (STAMPEDE), από τους 545 ασθενείς στους οποίους χορηγήτο docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, οι 296 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι και οι 48 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών ή και μεγαλύτεροι. Περισσότεροι ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών στο σκέλος docetaxel ανέφεραν αντίδραση υπερευαισθησίας, ουδετεροπενία, αναιμία, κατακράτηση υγρών, δύσπνοια και μεταβολές των νυχιών σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Καμία από αυτές τις αυξήσεις σε συχνότητα δεν έφθασε το 10% της διαφοράς με το σκέλος ελέγχου. Σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς, αναφέρθηκαν ουδετεροπενία, αναιμία, διάρροια, δύσπνοια και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης (τουλάχιστον 10% υψηλότερη).

#### Προφυλάξεις για χρήση σε αδενοκαρκίνωμα στομάχου

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.

#### Έκδοχα

##### Αιθανόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 723 mg αλκοόλης (άνυδρη αιθανόλη) σε κάθε φιαλίδιο (25,1% (w/w)).

Μία δόση 100 mg/m<sup>2</sup> αυτού του φαρμάκου χορηγούμενο σε έναν ενήλικα 70 kg θα οδηγήσει σε έκθεση 23 mg/kg αιθανόλης η οποία μπορεί να προκαλέσει αύξηση της συγκέντρωσης αλκοόλης στο αίμα (BAC) κατά περίπου 4 mg/100 ml.

Προς σύγκριση, για έναν ενήλικα που πίνει ένα ποτήρι κρασιού ή 500 ml μύρας, η BAC είναι πιθανό να είναι περίπου 50 mg/100 ml.

Επειδή αυτό το φάρμακο συνήθως δίνεται αργά για 1 ώρα, οι επιδράσεις της αλκοόλης μπορεί να μειωθούν.

Συγχορήγηση με φάρμακα που περιέχουν π.χ. προπυλενογλυκόλη ή αιθανόλη μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση αιθανόλης και να προκληθούν ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα σε νεαρά παιδιά με χαμηλή ή ανώριμη μεταβολική ικανότητα.

Βλαβερό για εκείνα τα άτομα που πάσχουν από αλκοολισμό.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες και παιδιά.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πιθανές επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η ποσότητα του οιοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει τη δράση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

*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, ketoconazole και erythromycin. Κατά συνέπεια, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συγχορήγηση της docetaxel με τα προαναφερθέντα φαρμακευτικά προϊόντα, διότι υπάρχει πιθανότητα σημαντικής αλληλεπίδρασης.

Στην περίπτωση συνδυασμού με αναστολείς του CYP3A4, η εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων από την docetaxel μπορεί να αυξηθεί, ως αποτέλεσμα του μειωμένου μεταβολισμού. Εάν η ταυτόχρονη χρήση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 (π.χ., κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, και βερικοναζόλη) δεν μπορεί να αποφευχθεί, απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση και μία προσαρμογή της δοσολογίας της docetaxel μπορεί να είναι κατάλληλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη με 7 ασθενείς, η συγχορήγηση docetaxel με τον ισχυρό CYP3A4 αναστολέα κετοκοναζόλη οδηγεί σε μία σημαντική μείωση στην κάθαρση docetaxel κατά 49%.

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 συνδέεται ισχυρώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (> 95%). Αν και η πιθανότητα *in vivo* αλληλεπίδρασης της docetaxel με ταυτόχρονα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν έχει διερευνηθεί επίσημα, *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, δεν επηρέασαν την πρωτεϊνική σύνδεση της docetaxel. Επιπροσθέτως, η dexamethasone δεν επηρέασε την πρωτεϊνική σύνδεση της docetaxel. Η docetaxel δεν επηρέασε την πρωτεϊνική σύνδεση της διγλιτοξίνης.

Οι φαρμακοκινητικές της docetaxel, της doxorubicin και της κυκλοφωσφαμίδης δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγησή τους. Περιορισμένα δεδομένα από μια μη ελεγχόμενη μελέτη υποδεικνύουν μια αλληλεπίδραση 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.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Πρέπει να χρησιμοποιείται μία αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν πληροφορίες από τη χρήση της docetaxel σε έγκυες γυναίκες. Σε αρουραίους και κουνέλια φάνηκε ότι η docetaxel είναι εμβρυοτοξική 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 ενδείκνυται σαφώς.

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.

##### Θηλασμός

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.

##### Γονιμότητα

Σε μη κλινικές μελέτες, η docetaxel παρουσιάζει γονοτοξικότητα και μπορεί να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα (βλ παράγραφο 5.3). Επομένως, σε άνδρες που λαμβάνουν docetaxel συστήνεται να μην αποκτήσουν παιδιά κατά τη διάρκεια και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία και να συμβουλευτούν σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος πριν τη θεραπεία.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η ποσότητα του οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Επομένως οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για την πιθανή επίπτωση της ποσότητας του αλκοόλ και τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων, και να λαμβάνουν συμβουλές ώστε να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα εάν εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας για όλες τις ενδείξεις

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

- 1.312 και 121 ασθενείς που έλαβαν 100 mg/m<sup>2</sup> και 75 mg/m<sup>2</sup> 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 (TAX327) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη (παρουσιάζονται οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).
- 1.276 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 ης 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 κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).
- 545 ασθενείς (μελέτη STAMPEDE) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και ADT.

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 ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

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 αιθροιστική· Ο μέσος χρόνος για την πτώση στην ελάχιστη τιμή ήταν 7 ημέρες και η μέση διάρκεια της σοβαρής ουδετεροπενίας ( $< 500$  ουδετερόφιλα/mm<sup>3</sup>) 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 δοκιμή 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).

Για το συνδυασμό με ADT και με πρεδνιζόνη ή με πρεδνιζολόνη (μελέτη STAMPEDE) παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των 6 κύκλων θεραπείας με docetaxel και έχουν τουλάχιστον 2% υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στο σκέλος θεραπείας με docetaxel συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου, χρησιμοποιώντας την CTCAE κλίμακα βαθμολόγησης.

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 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 εξαγγειώσεις 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).

#### Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για τη Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> ως μονοθεραπεία

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
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%)	

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
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	

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 6,5%), Εξασθένηση (σοβαρή: 11,2%), Άλγος	Αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης, Θωρακικό άλγος που δεν σχετίζεται με την καρδιά (σοβαρό: 0,4%)	
Παρακλινικές εξετάσεις		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%)	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για τη Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> ως μονοθεραπεία

*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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) σε σύγκριση με ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε προκαταρκτική αγωγή (μέση αθροιστική δόση: 489,7 mg/m<sup>2</sup>). Εντούτοις, έχει αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια των πρώτων κύκλων της θεραπείας.

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα για τη Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ως μονοθεραπεία

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
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)

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
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 μυσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση (σοβαρή: 12,4%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,8%), Άλγος	
Παρακλινικές εξετάσεις		G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (<2%)

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για τη Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με doxorubicin

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
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	Ναυτία (G3/4: 5%),		

Κατηγορίες Οργάνου Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
γαστρεντερικού	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 μυσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση (σοβαρή: 8,1%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 1,2%), Άλγος	Αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης	
Παρακλινικές εξετάσεις		G3/4 Αύξηση της χοληρυθρίνης αίματος (< 2,5%), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (< 2,5%)	G3/4 Αύξηση της AST (< 1%), G3/4 Αύξηση της ALT (< 1%)

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα για τη Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με cisplatin

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
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		

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
	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 μυσκελετικού 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	
Παρακλινικές εξετάσεις		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%)

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για τη Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με trastuzumab

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
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	Παραισθησία, κεφαλαλγία, δυσγευσία, υπαισθησία	



Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
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	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	Εξασθένηση, περιφερικό οίδημα, πυρετός, κόπωση, φλεγμονή βλεννογόνου, άλγος, νόσος ομοιάζουσα με γρίπη, θωρακικό άλγος, ρίγη	Λήθαργος
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση σωματικού βάρους	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για τη Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με trastuzumab

*Καρδιακές 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 προηγούμενος 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/m<sup>2</sup> 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).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για τη Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με capecitabine

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
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	Ανορεξία (G3/4: 1%),	Αφυδάτωση (G3/4: 2%)

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	
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, Έρυθματώδες 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
Παρακλινικές εξετάσεις		Μειωμένο σωματικό βάρος, G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (9%)

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον μεταστατικό ανθεκτικό στον ενουχισμό καρκίνο του προστάτη για τη Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με prednisone ή prednisolone

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (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

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
		(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) (G3/4: 0,6%)	

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον υψηλού κινδύνου τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ορμονοεαίσθητο καρκίνο του προστάτη για την docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με prednisone ή prednisolone και ADT (μελέτη STAMPEDE)

Κατηγορίες οργανικών συστημάτων κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G3/4: 12%), Αγαιμία Εμπύρετη ουδετεροπενία (G3-4: 15%)	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (G3/4: 1%)
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Διαβήτης (G3-4: 1%)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία (G3: 1%)	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (≥G3: 2%) <sup>a</sup> Κεφαλαλγία	Ζάλη
Οφθαλμικές διαταραχές		Θολή όραση
Καρδιακές διαταραχές		Υπόταση (G3: 0%)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια (G3: 1%) Βήχας (G3: 0%) Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (G3: 1%)	Φαρυγγίτιδα (G3: 0%)

Κατηγορίες οργανικών συστημάτων κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια (G3: 3%) Στοματίτιδα (G3: 0%) Δυσκοιλιότητα (G3: 0%) Ναυτία (G3: 1%) Δυσπεψία Κοιλιακός πόνος (G3: 0%) Μετεωρισμός	Έμετος (G3: 1%)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία(G3: 3%) <sup>a</sup> Διαταραχές των ονύχων (G3: 1%)	Εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Λήθαργος (G3-4: 2%) Γριπώδη συμπτώματα (G3: 0%) Εξασθένιση (G3: 0%) Κατακράτηση υγρών	Πυρετός (G3: 1%) Στοματική καντιντίαση Υπασβεσταιμία (G3: 0%) Υποφωσφαταιμία (G3-4: 1%) Υποκαλιαιμία (G3: 0%)

<sup>a</sup> Από τη μελέτη GETUG AFU15

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στη συμπληρωματική θεραπεία με Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με doxorubicin και cyclophosphamide σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικού λεμφαδένας (TAX 316) ή αρνητικού λεμφαδένας (GEICAM 9805) - συγκεντρωτικά δεδομένα

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (G3/4: 2,4%), Ουδετεροπενική λοίμωξη (G3/4: 2,6%).		
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: 0,6%), 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	Επιπεφυκίτιδα (G3/4:	Διαταραχές	

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
διαταραχές	0,1%)	δακρύρροιας (G3/4: 0,1%)	
Καρδιακές διαταραχές		Αρρυθμία (G3/4: 0,2%)	
Αγγειακές διαταραχές	Εξάψεις (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 (εμμένουσα: <0,3%), Διαταραχή του δέρματος (G3/4: 0,6%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 0,4%)		
Διαταραχές του μυσκελετικού 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	Εξασθένιση (G3/4: 10,0%), Πυρετός (G3/4: NA), Περιφερικό οίδημα (G3/4: 0,2%)		
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση σωματικού βάρους (G3/4: 0%), Μείωση σωματικού βάρους (G3/4: 0,2%)	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στη συμπληρωματική θεραπεία με Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με doxorubicin και cyclophosphamide σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικούς λεμφαδένες (TAX 316) ή αρνητικούς λεμφαδένες (GEICAM 9805)

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Στη μελέτη TAX316 η περιφερική αισθητική νευροπάθεια εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 84 ασθενείς (11,3%) στο σκέλος TAC και σε 15 ασθενείς (2 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος

παρακολούθησης 8 ετών), παρατηρήθηκε ότι η περιφερική αισθητική νευροπάθεια συνεχιζόταν σε 10 ασθενείς (1,3%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,3%) στο σκέλος FAC.

Στη μελέτη GEICAM 9805, η περιφερική αισθητική νευροπάθεια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 10 ασθενείς (1,9%) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η περιφερική αισθητική νευροπάθεια συνεχιζόταν σε 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

#### *Καρδιακές διαταραχές*

Στη μελέτη TAX316, 26 ασθενείς (3,5%) στο σκέλος TAC και 17 ασθενείς (2,3%) στο σκέλος FAC εμφάνισαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Όλες εκτός από μια ασθενή σε κάθε σκέλος διαγνώστηκαν με ΣΚΑ σε περισσότερο από 30 ημέρες από την περίοδο της αγωγής. Δύο ασθενείς στο σκέλος TAC και 4 ασθενείς στο σκέλος FAC απεβίωσαν λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.

Στη μελέτη GEICAM 9805, 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος FAC ανέπτυξαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατά την περίοδο παρακολούθησης. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), καμία ασθενής στο σκέλος TAC δεν είχε ΣΚΑ και 1 ασθενής στο σκέλος FAC απεβίωσε λόγω διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας και παρατηρήθηκε ότι η ΣΚΑ συνεχιζόταν σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

#### *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού*

Στη μελέτη TAX316, αλωπεκία που επέμεινε στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας παρατηρήθηκε σε 687 από τους 744 ασθενείς (92,3%) σε TAC και σε 645 από τους 736 ασθενείς (87,6%) σε FAC.

Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) η αλωπεκία παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 29 ασθενείς TAC (3,9%) και 16 ασθενείς FAC (2,2%).

Στη μελέτη GEICAM 9805 αλωπεκία που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 49 ασθενείς (9,2%) στο σκέλος TAC και σε 35 ασθενείς (6,7%) στο σκέλος FAC. Η αλωπεκία που σχετιζόταν με το φάρμακο της μελέτης ξεκίνησε ή επιδεινώθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης σε 42 ασθενείς (7,9%) στο σκέλος TAC και σε 30 ασθενείς (5,8%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η αλωπεκία συνεχιζόταν σε 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

#### *Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού*

Στη μελέτη TAX316 αμηνόρροια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 202 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (27,2%) και 125 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (17,0%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι η αμηνόρροια συνεχιζόταν σε 121 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (16,3%) και σε 86 ασθενείς στο σκέλος FAC (11,7%).

Στη μελέτη GEICAM 9805 αμηνόρροια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 18 ασθενείς (3,4 %) στο σκέλος TAC και σε 5 ασθενείς (1,0 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η αμηνόρροια συνεχιζόταν σε 7 ασθενείς (1,3%) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος FAC.

#### *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*

Στη μελέτη TAX316 περιφερικό οίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας παρατηρήθηκε σε 119 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (16,0%) και 23 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (3,1%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών), το περιφερικό οίδημα συνεχιζόταν σε 19 ασθενείς στο σκέλος TAC (2,6%) και σε 4 ασθενείς στο σκέλος FAC (0,5%).

Στη μελέτη TAX316 λεμφοίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 11 από 744 ασθενείς

στο σκέλος TAC (1,5%) και 1 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (0,1%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι το λεμφοίδημα συνεχιζόταν σε 6 ασθενείς στο σκέλος TAC (0,8%) και σε 1 ασθενή στο σκέλος FAC (0,1%).

Στη μελέτη TAX316 εξασθένιση που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 236 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (31,7%) και 180 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (24,5%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι η εξασθένιση συνεχιζόταν σε 29 ασθενείς στο σκέλος TAC (3,9%) και σε 16 ασθενείς στο σκέλος FAC (2,2%).

Στη μελέτη GEICAM 9805 περιφερικό οίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), καμία ασθενής (0%) στο σκέλος TAC δεν είχε περιφερικό οίδημα και παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC. Το λεμφοίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 5 ασθενείς (0,9%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, παρατηρήθηκε ότι το λεμφοίδημα συνεχιζόταν σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Η εξασθένιση που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 12 ασθενείς (2,3%) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, παρατηρήθηκε ότι η εξασθένιση συνεχιζόταν σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος FAC.

#### *Οξεία λευχαιμία/Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο*

Μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης στη μελέτη TAX316, οξεία λευχαιμία αναφέρθηκε σε 3 από τις 744 (0,4%) ασθενείς σε TAC και σε 1 από τις 736 (0,1%) ασθενείς σε FAC. Μία ασθενής στο σκέλος TAC (0,1%) και 1 ασθενής στο σκέλος FAC (0,1%) απεβίωσαν λόγω AML κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών). Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο αναφέρθηκε σε 2 από τις 744 ασθενείς (0,3%) σε TAC και σε 1 από τις 736 ασθενείς (0,1%) σε FAC.

Μετά από περίοδο παρακολούθησης 10 ετών της μελέτης GEICAM 9805, οξεία λευχαιμία παρουσιάστηκε σε 1 από τις 532 (0,2%) ασθενείς στο σκέλος TAC. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά σε ασθενείς στο σκέλος FAC. Δεν διαγνώστηκε καμία ασθενής με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σε καμία από τις ομάδες θεραπείας.

#### *Επιπλοκές της ουδετεροπενίας*

Ο πίνακας που δίνεται πιο κάτω καταδεικνύει ότι η επίπτωση της ουδετεροπενίας 4<sup>ου</sup> 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)

	<b>Χωρίς πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (n = 111) n (%)</b>	<b>Με πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (n = 421) n (%)</b>
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)

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο αδενοκαρκίνωμα στομάχου για τη Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
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/οδυνοφαγία (G3/4: 0,7%)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία (G3/4: 4,0%)	Εξάνθημα κνησμούδες (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%)	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο αδενοκαρκίνωμα στομάχου για τη Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

*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).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου για τη Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-φθοριοουρακίλη

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)



Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (G3/4: 6,3%), Ουδετεροπενική λοίμωξη		
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)		Καρκινικό άλγος (G3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G 3/4: 76,3%), Αναιμία (G 3/4: 9,2%), Θρομβοπενία (G 3/4: 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 (G 3/4: 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%)	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία (G 3/4: 0,6%), Στοματίτιδα (G 3/4: 4,0%), Διάρροια (G 3/4: 2,9%), Έμετος (G 3/4: 0,6%)	Δυσκοιλιότητα, Οισοφαγίτιδα / δυσφαγία / οδυνοφαγία (G 3/4: 0,6%), Κοιλιακό άλγος, Δυσπεψία, Αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα (G 3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία (G 3/4: 10,9%)	Κνησμάδες εξάνθημα, Ξηροδερμία, Απολέπιση (G 3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του μυσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία (G 3/4: 0,6%)	
Γενικές διαταραχές και	Λήθαργος,		

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία (G 3/4: 0,6%), Κατακράτηση υγρών, Οίδημα		
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση σωματικού βάρους	

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (G3/4: 3,6%)	Ουδετεροπενική λοίμωξη	
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη 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:	Δυσπεψία (G3/4: 0,8%), Γαστρεντερικό άλγος (G3/4: 1,2%), Αιμορραγία του	

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
	6,8%), Οισοφαγίτιδα / δυσφαγία / οδυνοφαγία (G3/4: 12,0%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 0,4%)	γαστρεντερικού σωλήνα (G3/4: 0,4%)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία (G3/4: 4,0%), Κνησμώδες εξάνθημα	Ξηροδερμία, Απολέπιση	
Διαταραχές του μυσκελετικού 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%)		
Παρακλινικές εξετάσεις	Μείωση σωματικού βάρους		Αύξηση σωματικού βάρους

#### Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

##### *Νεοπλάσματα καλοήθη και κακοήθη (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)*

Έχουν αναφερθεί δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (συχνότητα μη γνωστές), συμπεριλαμβανομένου του μη Hodgkin λεμφώματος σε σχέση με docetaxel όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες αντικαρκινικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες. Έχουν αναφερθεί οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (συχνότητα όχι συχνές) σε πιλοτικές κλινικές μελέτες σε καρκίνο του μαστού με σχήμα TAC.

##### *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. Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συχνότητα μη γνωστή) με τη docetaxel σε ασθενείς οι οποίοι είχαν εμφανίσει προηγουμένως αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην πακλιταξέλη.

##### *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. Περιπτώσεις κυστεοειδούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας (CMO) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που

λάμβαναν docetaxel.

#### *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.

Έχει αναφερθεί κοιλιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας (συχνότητα μη γνωστή), ενίοτε θανατηφόρος, σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με docetaxel σε συνδυασμό με άλλα σχήματα που περιλαμβάνουν δοξορουβικίνη, 5-φθοριουρακίλη και/ή κυκλοφωσφαμίδη.

#### *Αγγειακές διαταραχές*

Σπάνια έχουν αναφερθεί φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια.

#### *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου*

Οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, και περιπτώσεις διαμέσου πνευμονίας/πνευμονίτιδας, διαμέσου πνευμονοπάθειας, πνευμονικής ίνωσης και αναπνευστικής ανεπάρκειας μερικές φορές θανατηφόρες έχουν αναφερθεί σπάνια. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονίτιδας από ακτινοβολία σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα ακτινοθεραπεία.

#### *Διαταραχές του γαστρεντερικού*

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις εντεροκολίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της κολίτιδας, ισχαιμικής κολίτιδας και ουδετεροπενικής εντεροκολίτιδας, με πιθανή θανατηφόρο έκβαση (συχνότητα μη γνωστή).

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά αφυδάτωσης ως συνέπεια γαστρεντερικών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένης της εντεροκολίτιδας και της διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα.

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*

Περιπτώσεις δερματικού ερυθματώδους λύκου, φυσαλιδωδών ρήξεων όπως πολύμορφο ερύθημα, και σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) και Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) έχουν αναφερθεί με docetaxel. Μεταβολές ομοιάζουσες με σκληρόδερμα, των οποίων συνήθως προηγούνταν το περιφερικό λεμφοίδημα έχουν αναφερθεί με την docetaxel. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μόνιμης αλωπεκίας (συχνότητα μη γνωστή).

#### *Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών*

Νεφρική δυσλειτουργία και νεφρική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί. Σε περίπου 20% αυτών των περιπτώσεων δεν υπήρχαν παράγοντες κινδύνου για οξεία νεφρική ανεπάρκεια όπως συγχρόνηση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων και γαστρεντερικών διαταραχών.

#### *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*

Σπάνια έχουν αναφερθεί φαινόμενα από αναμνηστική ακτινοβολία. Έχει παρατηρηθεί αναμνηστική αντίδραση στη θέση ένεσης σε σημείο προηγούμενης εξαγγείωσης (επανεμφάνιση δερματικής αντίδρασης στο σημείο μιας προηγούμενης εξαγγείωσης μετά τη χορήγηση docetaxel σε διαφορετική θέση) (συχνότητα μη γνωστή).

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

#### *Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπονατρίαμιας, που σχετίζονται κυρίως με αφυδάτωση, έμετο και πνευμονία. Έχουν παρατηρηθεί

υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία και υπασβεστιαίμία, συνήθως σε συνδυασμό με γαστρεντερικές διαταραχές και ιδιαίτερα με διάρροια. Έχει αναφερθεί σύνδρομο λύσης όγκου, δυνητικά θανατηφόρο (μη γνωστή συχνότητα).

#### Μυοσκελετική διαταραχή

Μυοσίτιδα έχει αναφερθεί με docetaxel (μη γνωστή συχνότητα).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **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: Ταξάνες, κωδικός ATC: L01CD 02

#### Μηχανισμός δράσης

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.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### 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+), 1.491 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel μία ώρα μετά από τη χορήγηση 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin και 500 mg/m<sup>2</sup> κυκλοφωσφαμίδης (σκέλος TAC) ή 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin ακολουθούμενο από 500 mg/m<sup>2</sup> fluorouracil και 500 mg/m<sup>2</sup> 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 επιπεπλεγμένη 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.

Πραγματοποιήθηκαν δύο ενδιάμεσες αναλύσεις και μια τελική ανάλυση. Η πρώτη ενδιάμεση ανάλυση σχεδιάστηκε 3 χρόνια μετά την ημερομηνία κατά την οποία είχε γίνει η στρατολόγηση των μισών ασθενών στη μελέτη. Η δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση έγινε αφού 400 συμβάντα DFS είχαν καταγραφεί συνολικά, τα οποία οδήγησαν σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 55 μηνών. Η τελική ανάλυση έγινε όταν όλες οι ασθενείς έφτασαν την επίσκεψη παρακολούθησης των 10 ετών (εκτός εάν είχαν κάποιο συμβάν DFS ή προηγουμένως ήταν αδύνατη η παρακολούθησή τους). Η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) ήταν το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και η Συνολική επιβίωση (OS) ήταν το δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Μια τελική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με μια πραγματική διάμεση παρακολούθηση 96 μηνών. Αποδείχθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου, επιβίωση στο σκέλος TAC σε σύγκριση με το σκέλος FAC. Η συχνότητα υποτροπών στα 10 χρόνια μειώθηκε στους ασθενείς που έλαβαν το TAC έναντι εκείνων που έλαβαν το FAC (39% έναντι 45%, αντίστοιχα), ήτοι απόλυτη μείωση του κινδύνου σε ποσοστό 6% ( $p = 0,0043$ ). Επίσης η συνολική επιβίωση στα 10 χρόνια αυξήθηκε σημαντικά με το TAC σε σύγκριση με το FAC (76% έναντι 69%, αντίστοιχα), ήτοι απόλυτη μείωση του κινδύνου θανάτου σε ποσοστό 7% ( $p = 0,002$ ). Επειδή το όφελος που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στη DFS και στη OS, η θετική αναλογία οφέλους/κινδύνου για το TAC σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν καταδείχθηκε πλήρως στην τελική ανάλυση.

Συνολικά, τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν θετική αναλογία οφέλους κινδύνου για το TAC συγκριτικά με το FAC.

Αναλύθηκαν οι υποπληθυσμοί των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με το TAC σύμφωνα με τους προοπτικά καθορισμένους κύριους 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	0,80	0,68-0,9 3	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020

1-3	467	0,72	0,58-0,9 1	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,0 9	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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 της Docetaxel για τη συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία. 1.060 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel χορηγούμενα 1 ώρα μετά από 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin και 500 mg/m<sup>2</sup> κυκλοφωσφαμίδης (539 ασθενείς στο σκέλος TAC) είτε 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin ακολουθούμενα από 500 mg/m<sup>2</sup> fluorouracil και 500 mg/m<sup>2</sup> 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 και/ή ER και PR αρνητικό ή/και υψηλό ιστολογικό/πυρηνικό βαθμό κακοήθειας (βαθμού 2 έως 3) και/ή ηλικία <35 ετών). Αμφότερα τα σχήματα χορηγούνταν μία φορά κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. Η Docetaxel χορηγείτο ως έγχυση διάρκειας μίας ώρας, ενώ όλα τα υπόλοιπα φαρμακευτικά προϊόντα 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.

Μία αρχική ανάλυση και μία επικαιροποιημένη ανάλυση διεξήχθησαν. Η αρχική ανάλυση έγινε όταν όλοι οι ασθενείς είχαν περίοδο παρακολούθησης μεγαλύτερη των 5 ετών (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 77 μηνών). Η επικαιροποιημένη ανάλυση διενεργήθηκε όταν όλοι οι ασθενείς έφτασαν την επίσκεψη παρακολούθησης των 10 ετών (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών) (εκτός εάν είχαν κάποιο συμβάν DFS ή προηγουμένως ήταν αδύνατη η παρακολούθησή τους). Η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) ήταν το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και η συνολική επιβίωση (OS) ήταν το δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών 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). Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 10 ετών και 5 μηνών, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 16,5% του κινδύνου υποτροπής σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p=0,1646). Τα δεδομένα από την επιβίωση ελεύθερη νόσου δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά αλλά εξακολουθούσαν να συνδέονται με θετική τάση προς όφελος του TAC.

Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών η συνολική επιβίωση (OS) ήταν 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.

Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 10 ετών και 5 μηνών, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 9% του κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Το ποσοστό επιβίωσης ήταν

93,7% στο σκέλος TAC και 91,4% στο σκέλος FAC, στο χρονικό σημείο των 8 ετών παρακολούθησης, και 91,3% στο σκέλος TAC και 89% στο σκέλος FAC, στο χρονικό σημείο των 10 ετών παρακολούθησης.

Η θετική αναλογία οφέλους κινδύνου παραμένει αμετάβλητη για το TAC σε σύγκριση με το FAC.

Αναλύθηκαν υποσύνολα ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με TAC σύμφωνα με τους προοπτικά καθορισμένους μείζονες προγνωστικούς παράγοντες στην αρχική ανάλυση (στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών) (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
<b>Σύνολο</b>	539	0,68	0,49-0,93
<b>Ηλικιακή κατηγορία 1</b>			
<50 ετών	260	0,67	0,43-1,05
≥50 ετών	279	0,67	0,43-1,05
<b>Ηλικιακή κατηγορία 2</b>			
<35 ετών	42	0,31	0,11-0,89
≥35 ετών	497	0,73	0,52-1,01
<b>Κατάσταση ορμονικών υποδοχέων</b>			
Αρνητική	195	0,59	0,45-1,1
Θετική	344	0,62	0,4-0,97
<b>Μέγεθος όγκου</b>			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
<b>Ιστολογικός βαθμός</b>			
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
<b>Κατάσταση εμμηνόπαυσης</b>			
Προεμμηνόπαυσιακή	285	0,64	0,40-1
Μετεμμηνόπαυσιακή	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 παραρσιάζονται πιο κάτω

	TAC	FAC	Αναλογία κινδύνου (TAC/FAC)	
<b>Υποομάδες</b>	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	<b>τιμή του p (p-value)</b>
Ικανοποίηση σχετικής ένδειξης για χημειοθεραπεία *				
Όχι	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Ναι	48/325	69/294	0,606	0,0072



	(14,8%)	(23,5%)	(0,42 - 0,877)	
--	---------	---------	----------------	--

TAC = docetaxel, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

ER = υποδοχέας οιστρογόνων

PR = υποδοχέας προγεστερόνης

\*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/m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες.

Στις ασθενείς στις οποίες είχε αποτύχει η θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες, η docetaxel συγκρίθηκε με τη doxorubicin (75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> κάθε 6 εβδομάδες και 6 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> έγχυση σε 1 ώρα, είτε paclitaxel, 175 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) σε συνδυασμό με docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) (σκέλος AT) έναντι doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>) σε συνδυασμό με cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>) (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 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) 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 <sup>1</sup> n=92	Docetaxel <sup>1</sup> 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 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

TTP = Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου, “ne” αποδεικνύει ότι δεν ήταν δυνατό να υπολογιστεί ή δεν έχει ακόμη επιτευχθεί.

1 Πλήρης ανάλυση (πρόθεση για θεραπεία)

2 Υπολογισθείσα μέση επιβίωση

#### *Docetaxel σε συνδυασμό με capecitabine*

Στοιχεία από μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή 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 δοκιμή, 255 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες) και capecitabine (1.250 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα διακοπής). 256 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup> 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 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/m<sup>2</sup> σε σύγκριση με την Καλύτερη Υποστηρικτική Αγωγή (Best Supportive Care, BSC). Επίσης το ποσοστό επιβίωσης στον 1-χρονο 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/m<sup>2</sup> 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, 1.218 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/m<sup>2</sup> docetaxel (T) ως έγχυση 1 ώρας, άμεσα ακολουθούμενη από 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatin (Cis) για 30-60 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες (TCis), 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> vinorelbine (V) χορηγούμενη για 6-10 λεπτά κατά την 1η, 8η, 15η, 22η ημέρα ακολουθούμενη από 100 mg/m<sup>2</sup> 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 περιλάμβαναν 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

#### Μεταστατικός ανθεκτικός στον ευνουχισμό καρκίνος του προστάτη

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη σε ασθενείς με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (TAX 327). Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 1.006 ασθενείς με KPS  $\geq$  60 στις ακόλουθες ομάδες αγωγής:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες για 10 κύκλους.
- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενο εβδομαδιαίως τις πρώτες 5 εβδομάδες σε ένα κύκλο 6 εβδομάδων για 5 κύκλους.
- Μιτοξαντρόνη 12 mg/m<sup>2</sup> 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	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(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	45,4	47,9	31,7
PSA** (%)	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
95% CI	0,0005	<0,0001	--
Τιμή p*			
Αριθμός ασθενών	153	154	157

Ποσοστό ανταπόκρισης άλλοι (%) 95% CI Τιμή p*	34,6 (27,1-42,7) 0,0107	31,2 (24,0-39,1) 0,0798	21,7 (15,5-28,9) --
Αριθμός ασθενών Ποσοστό ανταπόκρισης όγκου (%) 95% CI Τιμή p*	141 12,1 (7,2-18,6) 0,1112	134 8,2 (4,2-14,2) 0,5853	137 6,6 (3,0-12,1) --

† Δοκιμασία στρωματοποίησης log-rank

\* Ουδός για στατιστική σημαντικότητα = 0,0175

\*\* PSA: 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.

### Μεταστατικός ορμονοευαίσθητος καρκίνος του προστάτη

#### Μελέτη STAMPEDE

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με την καθιερωμένη θεραπεία (ADT) σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, πολλαπλών κέντρων, πολλαπλών σκελών και πολλαπλών σταδίων (MAMS) μελέτη με ένα απλό σχεδιασμό φάσης II/III (STAMPEDE - MRC PR08). Συνολικά 1776 άρρενες ασθενείς εισήχθησαν στα θεραπευτικά σκέλη ενδιαφέροντος:

- Καθιερωμένη θεραπεία + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, χορηγούμενο κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους
- Καθιερωμένη θεραπεία μόνο

Το σχήμα με docetaxel χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη 5 mg δύο φορές την ημέρα συνέχεια.

Μεταξύ των 1776 τυχαιοποιημένων ασθενών 1086 (61%) είχαν μεταστατική νόσο, οι 362 τυχαιοποιήθηκαν σε docetaxel σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία, 724 έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία μόνο.

Σε αυτούς τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με docetaxel σε σύγκριση με τις ομάδες της καθιερωμένης θεραπείας μόνο, με διάμεση συνολική επιβίωση 19 μήνες περισσότερο με την προσθήκη της docetaxel στην καθιερωμένη θεραπεία (HR = 0,76,95 % CI = 0,62-0,92, p = 0,005).

Τα δεδομένα της αποτελεσματικότητας του σκέλους της docetaxel έναντι του σκέλους ελέγχου σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Η αποτελεσματικότητα της docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και καθιερωμένη θεραπεία στην αντιμετώπιση των ασθενών με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (STAMPEDE)

Τελικό σημείο	Docetaxel + καθιερωμένη θεραπεία	Καθιερωμένη θεραπεία μόνο
Αριθμός ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) <b>95% CI</b> Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου 95% CI p-value <sup>a</sup>	362  62 51-73  0,76 (0,62-0,92) 0,005	724  43 40-48  0,66 (0,57-0,76) < 0,001
Επιβίωση ελεύθερη υποτροπών <sup>b</sup> Διάμεσος (μήνες) <b>95% CI</b> Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου 95% CI p-value <sup>a</sup>	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12

<sup>a</sup> p-value υπολογιζόμενη με βάση τη δοκιμασία του δείκτη πιθανότητας και προσαρμοσμένη για όλους τους συντελεστές στρωματοποίησης (εκτός από την κεντρική και προγραμματισμένη ορμονοθεραπεία) και διαστρωματοωμένη σε δοκιμαστική περίοδο

<sup>b</sup> Επιβίωση ελεύθερη υποτροπής: χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι την πρώτη απόδειξη τουλάχιστον μιας από τις εξής: βιοχημική υποτροπή (που ορίζεται ως η αύξηση κατά 50% πάνω από τη χαμηλότερη τιμή εντός 24 εβδομάδων και άνω των 4 ng/ml και επιβεβαιωμένο από επανέλεγχο ή θεραπεία)· πρόοδος νόσου είτε τοπική, σε λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένες μεταστάσεις· σκελετικό σύμβαμα· ή θάνατος από καρκίνο του προστάτη.

### Μελέτη CHAARTED

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel που χορηγήθηκε στην έναρξη της θεραπείας με στέρηση ανδρογόνου (ADT) σε ασθενείς με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη φάσης III (CHAARTED). Συνολικά, 790 άρρενες ασθενείς εισήχθησαν στις 2 θεραπευτικές ομάδες.

- ADT + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενο στην έναρξη του ADT που χορηγήθηκε κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους
- ADT μόνο

Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα θεραπείας με docetaxel συγκριτικά με την ομάδα ADT μόνο, με διάμεση συνολική επιβίωση 13,6 μήνες περισσότερο με την προσθήκη docetaxel σε ADT (αναλογία κινδύνου = 0,61, διάστημα εμπιστοσύνης 95% CI = 0,47-0,80, p = 0,0003).

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας ή το σκέλος docetaxel έναντι του σκέλους ελέγχου συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Αποτελεσματικότητα της docetaxel και ADT στη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (CHAARTED)

Τελικό σημείο	Docetaxel +ADT	ADT μόνο
Αριθμός ασθενών	397	393
Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες)		
Όλοι οι ασθενείς	57,6	44,0
<b>95% CI</b>	49,1-72,8	34,4-49,1
Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-value <sup>a</sup>	0,0003	--
Επιβίωση ελεύθερη υποτροπών		
Διάμεσος (μήνες)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-value*	P<0,0001	--
PSA ανταπόκριση** στους 6 μήνες - N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-value <sup>a*</sup>	<0,0001	--
PSA ανταπόκριση** στους 12 μήνες – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-value <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Χρόνος μέχρι ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη <sup>b</sup>		
Διάμεσος (μήνες)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-value <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Χρόνος μέχρι την κλινική πρόοδο <sup>c</sup>		
Διάμεσος (μήνες)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-value <sup>a*</sup>	<0,0001	--

<sup>a</sup> Χρόνος έως τις μεταβλητές συμβάματος: Διαστρωμάτωση δοκιμασίας log-rank.

Μεταβλητές αναλογίας ανταπόκρισης: Ακριβής δοκιμασία κατά Fisher

\* p-value για περιγραφικό σκοπό.

\*\* PSA ανταπόκριση: ανταπόκριση Ειδικού Προστατικού Αντογόνου: επίπεδα PSA <0,2 ng/ml σε 2 διαδοχικές μετρήσεις με απόσταση τουλάχιστον 4 εβδομάδες.

<sup>b</sup> Χρόνος μέχρι ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη = χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την πρόοδο του PSA ή την κλινική εξέλιξη (π.χ., αύξηση των συμπτωματικών οστικών μεταστάσεων, πρόοδος με βάση τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης επί συμπαγών όγκων (RECIST), ή κλινική επιδείνωση λόγω του καρκίνου σύμφωνα με τη γνώμη του Ερευνητή), όποιο συμβεί πρώτο.

<sup>c</sup> Ο χρόνος έως την κλινική εξέλιξη = ο χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι την κλινική εξέλιξη (π.χ., αύξηση των συμπτωμάτων των οστικών μεταστάσεων· εξέλιξη σύμφωνα με τα RECIST· ή κλινική επιδείνωση λόγω του καρκίνου σύμφωνα με τη γνώμη του ερευνητή).

### 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/m<sup>2</sup> την 1<sup>η</sup> ημέρα) σε συνδυασμό με cisplatin (C) (75 mg/m<sup>2</sup> την 1<sup>η</sup> ημέρα) και 5-fluorouracil (F) (750 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως για 5 ημέρες) ή cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> την 1<sup>η</sup> ημέρα) και 5-fluorouracil (1.000 mg/m<sup>2</sup> 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)	1,293 (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 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, ανοικτή 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/m<sup>2</sup> docetaxel (T), ακολουθούμενη από cisplatin (P) 75 mg/m<sup>2</sup> ακολουθούμενη από 5-fluorouracil (F) 750 mg/m<sup>2</sup> 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 ελάχιστονης 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/m<sup>2</sup> ακολουθούμενη από 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> 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: 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)	0,70 (0,55-0,89)	
*Τιμή p	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 p	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	0,72	

(95% CI) ***Τιμή p	(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/m<sup>2</sup> docetaxel (T) με ενδοφλέβια έγχυση την 1η ημέρα ακολουθούμενη από cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup>, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1.000 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα 5-fluorouracil (F) από την 1η έως την 4<sup>η</sup> 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/m<sup>2</sup> χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1.000 mg/m<sup>2</sup>/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
Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,70 (0,54-0,90)	
*Τιμή p	0,0058	
Διάμεση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (μήνες) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,71 (0,56-0,90)	
** Τιμή p	0,004	
Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (CR + PR) στη χημειοθεραπεία (%) (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***Τιμή p	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 p	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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει άρει την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το προϊόν αναφοράς που περιέχει docetaxel σε όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού για τον καρκίνο του μαστού, τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, τον καρκίνο του προστάτη, το γαστρικό καρκίνωμα και τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, εξαιρουμένου του λιγότερο διαφοροποιημένου ρινοφαρυγγικού καρκινώματος τύπου II και III (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η φαρμακοκινητική της docetaxel έχει μελετηθεί σε ενήλικες καρκινοπαθείς μετά από χορήγηση 20-115 mg/m<sup>2</sup> 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.

### Κατανομή

Μετά από τη χορήγηση δόσης 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> και 113 l, αντίστοιχως. 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%.

### Αποβολή

Μια μελέτη με <sup>14</sup>C-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 αντίστοιχως. 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.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικία και φύλο*

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.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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).

#### *Κατακράτηση υγρών*

Η κάθαρση της docetaxel δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με μικρή ή μέτρια κατακράτηση υγρών και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή κατακράτηση υγρών.

### Συνδυασμένη θεραπεία

#### *Doxorubicin*

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 κυκλοφωσφamide δεν επηρεάζονται από τη συγχορήγησή τους.

#### *Capecitabine*

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<sub>max</sub> και AUC) και καμία επίδραση της docetaxel στη φαρμακοκινητική ενός από τους μεταβολίτες που σχετίζονται με την capecitabine, του 5'-DFUR.

#### *Cisplatin*

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.

### *Cisplatin και 5-fluorouracil*

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

### *Πρεδνιζόνη και δεξαμεθαζόνη*

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

### *Πρεδνιζόνη*

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 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**

#### Φιαλίδιο με πυκνό διάλυμα

Πολυσορβικό 80

Αιθανόλη, άνυδρη

#### Φιαλίδιο διαλύτη

Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

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

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

- 18 μήνες.
- Διάλυμα πρόμιγμα: η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση είναι αποδεδειγμένη για χρονικό διάστημα 8 ωρών, όταν φυλάσσεται μεταξύ 2 °C και 8 °C ή σε θερμοκρασία δωματίου (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C). Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Σε περίπτωση που δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση, είναι ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν πρέπει να είναι περισσότερο από 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν έχει λάβει χώρα αραίωση σε ελεγχόμενες και επιβεβαιωμένα αποστειρωμένες συνθήκες.
- Διάλυμα έγχυσης: η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση είναι αποδεδειγμένη για χρονικό διάστημα 4 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C). Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Σε περίπτωση που δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση, είναι ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν πρέπει να είναι περισσότερο από 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός εάν έχει λάβει χώρα αραίωση σε ελεγχόμενες και επιβεβαιωμένα

αποστειρωμένες συνθήκες.

#### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του διαλυθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

#### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε κουτί περιέχει:

- Ένα φιαλίδιο με πυκνό διάλυμα και,
- Ένα φιαλίδιο με διαλύτη
- Φιαλίδιο πυκνού διαλύματος Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Διαυγές γυάλινο τύπου I φιαλίδιο των 15 ml με βρωμοβουτυλικό ελαστικό πώμα εισχώρησης και αποσπώμενο πώμα.

Αυτό το φιαλίδιο περιέχει 2,88 ml διαλύματος 27,73 mg/ml docetaxel σε πολυσορβικό 80 (όγκος πλήρωσης: 94,4 mg/3,40 ml). Αυτός ο όγκος πλήρωσης έχει καθοριστεί και εκτιμηθεί κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του docetaxel για να αντισταθμίσει την απώλεια υγρού κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας του προμίγματος που οφείλεται στον αφρό που δημιουργείται, στην προσκόλληση στα τοιχώματα του φιαλιδίου και στον «ανεκμετάλλευτο όγκο». Αυτή η υπερπλήρωση διασφαλίζει, μετά από αραίωση με όλο το περιεχόμενο του συνοδευτικού φιαλιδίου του διαλύτη για το docetaxel, την ύπαρξη ενός ελάχιστου εξαγωγίμου όγκου 8 ml προμίγματος που περιέχει 10 mg/ml docetaxel, το οποίο αντιστοιχεί στην αναγραφόμενη ποσότητα των 80 mg/2,88 mg ανά φιαλίδιο.

##### Φιαλίδιο διαλύτη

Διαυγές γυάλινο τύπου I φιαλίδιο των 15 ml με βρωμοβουτυλικό ελαστικό πώμα εισχώρησης και αποσπώμενο πώμα.

Το φιαλίδιο του διαλύτη περιέχει 5,12 ml ύδωρ για ενέσιμα (όγκος πλήρωσης: 6,29 ml). Η προσθήκη ολόκληρου του περιεχομένου του φιαλιδίου του διαλύτη στο περιεχόμενο του φιαλιδίου Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, διασφαλίζει συγκέντρωση προμίγματος 10 mg/ml docetaxel.

#### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Docetaxel Teva είναι αντινεοπλασματικός παράγοντας και, όπως συμβαίνει και με άλλες δνηνητικά τοξικές ενόσεις, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χρήση και την προετοιμασία των διαλυμάτων docetaxel. Συνιστάται η χρήση γαντιών.

Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα Docetaxel Teva, 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 Docetaxel, το διάλυμα πρόμιγμα ή το διάλυμα έγχυσης έρθουν σε επαφή με τους βλεννογόνους πλυθείτε αμέσως και επιμελώς με νερό.

##### Προετοιμασία για ενδοφλέβια χορήγηση

###### *α) Προετοιμασία του διαλύματος πρόμιγμα Docetaxel Teva (10 mg docetaxel/ml)*

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

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

Ενέστε ολόκληρο το περιεχόμενο της σύριγγας στο αντίστοιχο φιαλίδιο του Docetaxel Teva.

Βγάλτε τη σύριγγα και τη βελόνα και αναμίξτε με το χέρι με επαναλαμβανόμενες αναστροφές τουλάχιστον για 45 δευτερόλεπτα. Μην το ανακινείτε.

Αφήστε το φιαλίδιο του προμίγματος σε ηρεμία για 5 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C) και μετά ελέγξτε αν το διάλυμα είναι ομοιογενές και διαυγές. (Η παρουσία αφρού είναι φυσιολογική ακόμη και μετά την πάροδο 5 λεπτών λόγω της παρουσίας του πολυσορβικού 80 στη σύνθεση).

Το διάλυμα πρόμιγμα περιέχει 10 mg/ml docetaxel και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος πρόμιγματος είναι αποδεδειγμένη, για χρονικό διάστημα 8 ωρών, όταν φυλάσσεται μεταξύ 2 °C και 8 °C ή σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C).

### β) Προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης

Μπορεί να είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν περισσότερα από ένα φιαλίδια προμίγματος για να χορηγηθεί η απαιτούμενη δόση στον ασθενή. Με βάση την απαιτούμενη δόση για κάθε ασθενή, που εκφράζεται σε mg, χρησιμοποιήστε διαβαθμισμένες σύριγγες με προσαρμοσμένη βελόνα για να αποσπάσετε με άσηπτο τρόπο τον ανάλογο όγκο προμίγματος που περιέχει 10 mg/ml docetaxel, από τον ανάλογο αριθμό φιαλιδίων προμίγματος. Για παράδειγμα, μια δόση 140 mg docetaxel θα απαιτούσε 14 ml διαλύματος προμίγματος docetaxel.

Ενέστε τον απαιτούμενο όγκο προμίγματος μέσα σε ένα σάκο ελεύθερο PVC ή σε μία φιάλη έγχυσης περιεκτικότητας 250 ml που περιέχει είτε 5% διάλυμα γλυκόζης ή διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση.

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

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

Το διάλυμα έγχυσης Docetaxel Teva 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.

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

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Ολλανδία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/09/611/002

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιανουαρίου 2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 του Ιούλη 2014

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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

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



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
PO Box 552  
2003 RN Haarlem  
Ολλανδία

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő  
Ουγγαρία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

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

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Δεν εφαρμόζεται.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Δεν εφαρμόζεται.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

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

**A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

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

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****ΚΟΥΤΙ-20 mg/0,72 ml****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση docetaxel

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg docetaxel. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 27,73 mg docetaxel.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Φιαλίδιο πυκνού διαλύματος Docetaxel:

Πολυσορβικό 80, άνυδρη αιθανόλη (δείτε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες).

Φιαλίδιο διαλύτη:

ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Κάθε κουτί περιέχει:

- ένα φιαλίδιο του 0,72 ml με πυκνό διάλυμα (20 mg docetaxel),
- ένα φιαλίδιο του 1,28 ml με διαλύτη (ύδωρ για ενέσιμα).

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση.

**ΠΡΟΣΟΧΗ:** Απαιτείται αραιώση του πυκνού διαλύματος χρησιμοποιώντας όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου του διαλύτη. Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω στο διάλυμα της έγχυσης πριν από τη χορήγηση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**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 φυλλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

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

**ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ.** Χορηγείται υπό την παρακολούθηση ιατρού έμπειρου στη χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για 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**

Φιαλίδια μίας χρήσης.

Απορρίψτε με τον κατάλληλο τρόπο τα υλικά που δεν χρησιμοποιήθηκαν.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/09/611/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**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.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC: {αριθμός}

SN: {αριθμός}

NN: {αριθμός}

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

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

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ – ΠΥΚΝΟ ΔΙΑΛΥΜΑ 20 mg/0,72 ml**

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

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.  
docetaxel  
Ενδοφλέβια χρήση.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

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

0,72 ml (Όγκος πλήρωσης: 0,88 ml)

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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



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

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ – ΔΙΑΛΥΤΗΣ ΓΙΑ ΤΑ 20 mg/0,72 ml**

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

Διαλύτης για το Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

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

ύδωρ για ενέσιμα.  
1,28 ml (Όγκος πλήρωσης: 1,71 ml)

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****ΚΟΥΤΙ-80 mg/2,88 ml****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση docetaxel

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 80 mg docetaxel. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 27,73 mg docetaxel.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Φιαλίδιο πυκνού διαλύματος Docetaxel:

Πολυσορβικό 80, άνυδρη αιθανόλη (δείτε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες).

Φιαλίδιο διαλύτη:

ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Κάθε κουτί περιέχει:

- ένα φιαλίδιο (2,88 ml ) με πυκνό διάλυμα (80 mg docetaxel),
- ένα φιαλίδιο (5,12 ml ) με διαλύτη (ύδωρ για ενέσιμα).

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση.

**ΠΡΟΣΟΧΗ:** Απαιτείται αραιώση του πυκνού διαλύματος χρησιμοποιώντας όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου του διαλύτη. Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω στο διάλυμα της έγχυσης πριν από τη χορήγηση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**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. Χορηγείται υπό την παρακολούθηση ιατρού έμπειρου στη χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για 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**

Φιαλίδια μίας χρήσης.

Απορρίψτε με τον κατάλληλο τρόπο τα υλικά που δεν χρησιμοποιήθηκαν.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/09/611/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**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.

## 17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

## 18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}  
SN: {αριθμός}  
NN: {αριθμός}

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

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

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ – ΠΥΚΝΟ ΔΙΑΛΥΜΑ 80 mg/2,88 ml**

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

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
docetaxel  
Ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

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

2,88 ml (Όγκος πλήρωσης: 3,40 ml)

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

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

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ – ΔΙΑΛΥΤΗΣ ΓΙΑ ΤΑ 80 mg/2,88 ml**

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

Διαλύτης για το Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

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

ύδωρ για ενέσιμα.  
5,12 ml (Όγκος πλήρωσης: 6,29 ml)

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

**B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

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

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση docetaxel

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον/την νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Docetaxel Teva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Docetaxel Teva
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Docetaxel Teva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Docetaxel Teva
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Docetaxel Teva και ποια είναι η χρήση του

Το όνομα αυτού του φαρμάκου είναι Docetaxel Teva. Η docetaxel είναι μία ουσία που παράγεται από τις βελόνες των ελάτων.

Η docetaxel ανήκει στην ομάδα των αντικαρκινικών φαρμάκων που ονομάζονται ταξοειδή.

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το Docetaxel Teva για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, συγκεκριμένες μορφές του καρκίνου του πνεύμονα (μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα), του καρκίνου του προστάτη, του καρκίνου του στομάχου ή του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου:

Για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού, το Docetaxel Teva μπορεί να χορηγηθεί είτε μόνο ή σε συνδυασμό με doxorubicin ή trastuzumab ή capecitabine.

- Για τη θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού με ή χωρίς προσβολή των λεμφαδένων, το Docetaxel Teva μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, το Docetaxel Teva μπορεί να χορηγηθεί είτε μόνο ή σε συνδυασμό με cisplatin.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη, το Docetaxel Teva χορηγείται σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη ή πρεδνιζολόνη.
- Για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του στομάχου, το Docetaxel Teva χορηγείται σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, το Docetaxel Teva χορηγείται σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Docetaxel Teva

##### ΔΕΝ πρέπει να σας χορηγείται το Docetaxel Teva:

- εάν είστε αλλεργικός (έχετε υπερευαισθησία) στη docetaxel ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Docetaxel Teva (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας είναι πολύ χαμηλός.
- εάν έχετε μία σοβαρή ασθένεια του ήπατος.

##### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις



Πριν από κάθε αγωγή με Docetaxel Teva πρέπει να κάνετε αιματολογικές εξετάσεις, για να διαπιστωθεί αν έχετε επαρκή αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και ικανοποιητική ηπατική λειτουργία, ώστε να είναι δυνατή η χορήγηση του Docetaxel Teva. Σε περίπτωση διαταραχών των λευκών αιμοσφαιρίων, μπορεί να σας παρουσιαστεί σχετιζόμενος πυρετός ή λοιμώξεις.

Ενημερώστε το γιατρό σας, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο αμέσως εάν έχετε κοιλιακό πόνο ή ευαισθησία, διάρροια, αιμορραγία του ορθού, αίμα στα κόπρανα ή πυρετό. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι τα πρώτα σημεία μιας σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας, η οποία θα μπορούσε να αποβεί μοιραία. Ο γιατρός σας θα πρέπει να τα αντιμετωπίσει άμεσα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας εάν έχετε προβλήματα με την όρασή σας. Σε περίπτωση προβλημάτων όρασης, ειδικότερα θαμπή όραση, θα πρέπει αμέσως να εξεταστούν τα μάτια και η όρασή σας.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε εμφανίσει αλλεργική αντίδραση σε προηγούμενη θεραπεία με πακλιταξέλη.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε καρδιακά προβλήματα.

Εάν αναπτυχθούν οξεία ή επιδεινούμενα προβλήματα επί των πνευμόνων σας (πυρετός, ταχύπνοια ή βήχας), παρακαλείσθε να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σταματήσει αμέσως τη θεραπεία.

Θα σας ζητηθεί να λάβετε προηγουμένως φαρμακευτική αγωγή αποτελούμενη από κάποιο κορτικοστεροειδές, χορηγούμενο από το στόμα, όπως είναι η δεξαμεθαζόνη, μία ημέρα πριν από τη χορήγηση του Docetaxel Teva και να συνεχίσετε τη λήψη του για μία ή δύο ημέρες μετά από αυτήν, με σκοπό να ελαχιστοποιηθούν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν μετά την έγχυση του Docetaxel Teva, ιδιαίτερα αλλεργικές αντιδράσεις και κατακράτηση υγρών (πρήξιμο στα χέρια, γάμπες, πόδια ή αύξηση βάρους).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να σας δοθούν άλλα φάρμακα για να διατηρηθεί ο αριθμός των κυττάρων του αίματός σας.

Σοβαρά δερματικά προβλήματα όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN), Οξεία Γενικευμένη Εξάνθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) έχουν αναφερθεί με Docetaxel Teva:

- Τα συμπτώματα SJS/TEN ενδέχεται να περιλαμβάνουν φουσκάλες, απολέπιση ή αιμορραγία σε οποιοδήποτε μέρος του δέρματός σας (συμπεριλαμβανομένων των χειλιών, των ματιών, του στόματος, της μύτης, των γεννητικών οργάνων, των χεριών ή των ποδιών) με ή χωρίς εξάνθημα. Μπορείτε επίσης να έχετε ταυτόχρονα συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, όπως πυρετός, ρίγη ή μυϊκούς πόνους.
- Τα συμπτώματα AGEP μπορεί να περιλαμβάνουν ένα ερυθρό, φολιδωτό γενικευμένο εξάνθημα με εξογκώματα κάτω από το διογκωμένο δέρμα (συμπεριλαμβανομένων των πτυχών του δέρματος, του κορμού και των άνω άκρων) και φυσαλίδες που συνοδεύονται από πυρετό.

Εάν εμφανίσετε σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ή κάποια από τις παραπάνω αντιδράσεις, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό ή τον επαγγελματία υγείας σας.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε νεφρικά προβλήματα ή υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα σας πριν από την έναρξη του Docetaxel Teva.

Το Docetaxel Teva περιέχει οινόπνευμα. Συζητήστε με το γιατρό σας εάν υποφέρετε από εξάρτηση από τα οινόπνευματώδη. Ανατρέξτε επίσης παρακάτω, στην παράγραφο «Το Docetaxel Teva περιέχει αιθανόλη (οινόπνευμα)».

## **Άλλα φάρμακα και Docetaxel Teva**

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Αυτό οφείλεται στο ότι το Docetaxel Teva ή το άλλο φάρμακο μπορεί να μην δράσουν όπως αναμένεται και είναι πιο πιθανό να παρουσιάσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια. Η ποσότητα του οιοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει τη δράση άλλων φαρμάκων.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Το Docetaxel Teva **ΔΕΝ** πρέπει να χορηγείται στην περίπτωση που είστε έγκυος εκτός εάν συστηθεί σαφώς από το γιατρό σας.

Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το φάρμακο αυτό και πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, γιατί το Docetaxel Teva μπορεί να είναι επιβλαβές για το έμβρυο. Εάν διαπιστώσετε ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Docetaxel Teva είστε έγκυος πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Docetaxel Teva.

Σε άνδρες που λαμβάνουν Docetaxel Teva συστήνεται να μην αποκρίσουν παιδιά κατά τη διάρκεια και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία και να συμβουλευτούν σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος πριν τη θεραπεία, γιατί η docetaxel μπορεί να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Η ποσότητα του οιοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Μπορεί να παρατηρήσετε ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού του φαρμάκου που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε, να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή να χειρίζεστε μηχανές (βλ. παράγραφο 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα πριν συζητήσετε με το γιατρό σας, το νοσηλευτή ή τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου σας.

### **Το Docetaxel Teva περιέχει αιθανόλη (οινόπνευμα)**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 181 mg αλκοόλης (άνυδρη αιθανόλη) σε κάθε φιαλίδιο (25,1% (w/w)). Η ποσότητα ανά φιαλίδιο αυτού του φαρμάκου είναι ισοδύναμη με 4,6 ml μύρας ή 1,9 ml κρασιού.

Η ποσότητα της αλκοόλης σε αυτό το φάρμακο δεν είναι πιθανό να έχει επίδραση σε ενήλικες και εφήβους, και οι επιδράσεις της στα παιδιά δεν είναι πιθανό να είναι αξιοσημείωτες. Μπορεί να έχει κάποιες επιδράσεις σε μικρότερα παιδιά, για παράδειγμα να αισθανθούν υπνηλία.

Η αλκοόλη σε αυτό το φάρμακο μπορεί να αλλάξει τις επιδράσεις άλλων φαρμάκων. Ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν είστε εθισμένος στο αλκοόλ, ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Η ποσότητα οιοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να έχει επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (το τμήμα του νευρικού συστήματος που περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό).

### **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Docetaxel Teva**

Το Docetaxel Teva θα σας χορηγηθεί από έναν επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης.

## Συνήθης δόση

Η δόση ρυθμίζεται ανάλογα με το σωματικό βάρος σας και τη γενική σας κατάσταση. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει την επιφάνεια του σώματός σας σε τετραγωνικά μέτρα (m<sup>2</sup>) και θα καθορίσει τη δόση που πρέπει να λάβετε.

## Οδός και τρόπος χορήγησης

Το Docetaxel Teva θα σας χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση (ενδοφλέβια χρήση). Η έγχυση θα διαρκέσει περίπου μία ώρα και θα πραγματοποιηθεί στο νοσοκομείο.

## Συχνότητα χορήγησης

Συνήθως μπορείτε να λαμβάνετε το φάρμακο κάθε 3 εβδομάδες.

Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση και τη συχνότητα χορήγησης με βάση τις αιματολογικές εξετάσεις, τη γενική σας κατάσταση και την ανταπόκρισή σας στο Docetaxel Teva. Ιδιαίτερα, ενημερώστε το γιατρό σας σε περίπτωση διάρροιας, πληγών στο στόμα, αίσθημα αιμοδιάς ή μούδιασματος, πυρετού και δείξτε του τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων σας. Αυτές οι πληροφορίες θα τον βοηθήσουν να αποφασίσει εάν χρειάζεται μείωση της δόσης. Εάν έχετε οποιαδήποτε άλλη ερώτηση σχετικά με τη χρήση του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό σας, ή στο φαρμακοποιό του νοσοκομείου.

## 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός σας θα τις συζητήσει μαζί σας και θα σας εξηγήσει τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας σας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις του Docetaxel Teva μόνο είναι: μείωση του αριθμού των ερυθρών ή λευκών αιμοσφαιρίων, αλωπεκία, ναυτία, έμετος, πληγές στο στόμα, διάρροια και κόπωση.

Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του Docetaxel Teva μπορεί να αυξηθεί όταν το Docetaxel Teva χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης στο νοσοκομείο μπορεί να εμφανισθούν οι παρακάτω αλλεργικές αντιδράσεις **(μπορεί να παρουσιαστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)**:

- έξαψη, δερματικές αντιδράσεις, κνησμός,
- σφίξιμο στο στέρνο, δύσπνοια,
- πυρετός ή ρίγη
- πόνος στην πλάτη
- χαμηλή πίεση

Περισσότερο σοβαρές αντιδράσεις πιθανόν να συμβούν.

Εάν είχατε αλλεργική αντίδραση στην πακλιταξέλη, ενδέχεται επίσης να εμφανίσετε αλλεργική αντίδραση στη δοσεταξέλη, η οποία μπορεί να είναι βαρύτερης μορφής.

Το νοσοκομειακό προσωπικό θα παρακολουθεί την πορεία σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ενημερώστε τους αμέσως μόλις αισθανθείτε κάποια από αυτές τις αντιδράσεις.

Μεταξύ των εγχύσεων Docetaxel Teva μπορεί να συμβούν τα ακόλουθα και η συχνότητα μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τους συνδυασμούς των φαρμάκων που χορηγούνται:

**Πολύ συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):**

- λοιμώξεις, ελάττωση του αριθμού των ερυθρών (αναιμία) ή των λευκών αιμοσφαιρίων (που είναι σημαντικά στην εξουδετέρωση των λοιμώξεων) και των αιμοπεταλίων
- πυρετός: εάν παρουσιαστεί πυρετός, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως
- αλλεργικές αντιδράσεις όπως περιγράφονται παραπάνω
- απώλεια όρεξης (ανορεξία)
- αϋπνία
- αίσθημα αιμωδίας ή μούδιασμα ή πόνο στις αρθρώσεις ή στους μύες
- πονοκέφαλος
- αλλαγή της αίσθησης της γεύσης
- φλεγμονή των ματιών ή δακρύρροια
- πρήξιμο που προκαλείται από ελαττωματική λεμφική παροχέτευση
- δύσπνοια
- αύξηση ρινικών εκκρίσεων, φλεγμονή του φάρυγγα και της μύτης, βήχας
- αιμορραγία από τη μύτη
- πληγές στο στόμα
- στομαχικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης ναυτίας, εμέτου και διάρροιας, δυσκοιλιότητα
- πόνος στην κοιλιά
- δυσπεψία
- απώλεια τριχών: στις περισσότερες περιπτώσεις η φυσιολογική ανάπτυξη της τριχοφυΐας επανέρχεται. Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί μόνιμη απώλεια μαλλιών (συχνότητα μη γνωστή)
- ερυθρότητα και πρήξιμο των παλαμών των χεριών σας ή των πελμάτων των ποδιών σας, που μπορεί να προκαλέσει το ξεφλούδισμα του δέρματός σας (αυτό μπορεί επίσης να συμβεί στα χέρια, στο πρόσωπο ή στο σώμα)
- αλλαγή στο χρώμα των νυχιών σας, τα οποία μετά μπορεί να αποκολληθούν
- αίσθημα κόπωσης και πόνου στους μύες, πόνος στην πλάτη ή στα οστά
- αλλαγή ή απουσία εμμήνου ρύσης
- πρήξιμο στα χέρια, γάμπες, πόδια
- κόπωση ή συμπτώματα που μοιάζουν με της γρίπης
- αύξηση ή απώλεια βάρους
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

**Συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους):**

- καντιντίαση του στόματος
- αφυδάτωση
- ζάλη
- διαταραχή της ακοής
- μείωση της πίεσης του αίματος, αρρυθμία ή ταχυκαρδία
- καρδιακή ανεπάρκεια
- οισοφαγίτιδα
- ξηροστομία
- δυσκολία ή πόνος στην κατάποση
- αιμορραγία
- αύξηση των ηπατικών ενζύμων (επομένως απαιτούνται τακτικοί αιματολογικοί έλεγχοι)
- αυξήσεις των επιπέδων σακχάρου στο αίμα (διαβήτης)
- μείωση του καλίου, του ασβεστίου ή/και του φωσφόρου στο αίμα σας.

**Όχι συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους):**

- λιποθυμία
- στην περιοχή της έγχυσης, δερματικές αντιδράσεις, φλεβίτιδα (φλεβική φλεγμονή) ή πρήξιμο
- θρόμβοι αίματος.
- μπορεί να εμφανιστεί οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (τύπου καρκίνου του αίματος) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με docetaxel μαζί με ορισμένες

άλλες αντικαρκινικές θεραπείες.

**Σπάνιες (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 1.000 ανθρώπους):**

- φλεγμονή του παχέος εντέρου, λεπτού εντέρου, που μπορεί να αποβεί μοιραία (συχνότητα μη γνωστή), διάτρηση του εντέρου.

**Συχνότητα μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):**

- διάμεση πνευμονοπάθεια (φλεγμονή των πνευμόνων που προκαλεί βήχα και δυσκολία στην αναπνοή. Φλεγμονή των πνευμόνων μπορεί επίσης να αναπτυχθεί όταν η αγωγή με docetaxel χορηγείται μαζί με ακτινοθεραπεία).
- πνευμονία (λοίμωξη των πνευμόνων)
- πνευμονική ίνωση (ουλοποίηση και πάχυνση των πνευμόνων με ταχύπνοια).
- θαμπή όραση λόγω διόγκωσης του αμφιβληστροειδούς εντός του ματιού (κυστεοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας)
- μείωση του νατρίου, ή/και μαγνησίου στο αίμα σας (διαταραχές της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών)
- κοιλιακή αρρυθμία ή κοιλιακή ταχυκαρδία (εκδηλώνεται ως ακανόνιστος και/ή γρήγορος καρδιακός παλμός, έντονη δύσπνοια, ζάλη και/ή λιποθυμία). Μερικά από αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι σοβαρά. Αν συμβεί αυτό, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας
- αντιδράσεις στη θέση ένεσης σε σημείο προηγούμενης αντίδρασης.
- μη-Hodgkin λέμφωμα (καρκίνος που προσβάλλει το ανοσοποιητικό σύστημα) και άλλοι καρκίνοι μπορεί να παρουσιαστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με docetaxel μαζί με ορισμένες άλλες αντικαρκινικές θεραπείες.
- Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) (φλύκταινες, απολέπιση ή αιμορραγία σε οποιοδήποτε μέρος του δέρματός σας (συμπεριλαμβανομένων των χειλιών, των οφθαλμών, του στόματος, της μύτης, των γεννητικών οργάνων, των χεριών ή των ποδιών) με ή χωρίς εξάνθημα. Μπορεί να έχετε ταυτόχρονα συμπτώματα παρόμοια με τη γρίπη, όπως πυρετό, ρίγη ή πόνο στους μυς.)
- Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) (ερυθρό, φολιδωτό γενικευμένο εξάνθημα με εξογκώματα κάτω από το διογκωμένο δέρμα (συμπεριλαμβανομένων των πτυχών του δέρματος, του κορμού και των άνω άκρων) και φυσαλίδες που συνοδεύονται από πυρετό.)
- Το σύνδρομο λύσης όγκου είναι μια σοβαρή κατάσταση που αποκαλύπτεται από μεταβολές στις αιματολογικές εξετάσεις όπως αυξημένο επίπεδο ουρικού οξέος, καλίου, φωσφόρου και μειωμένο επίπεδο ασβεστίου και καταλήγει σε συμπτώματα όπως επιληπτικές κρίσεις, νεφρική ανεπάρκεια (μειωμένη ποσότητα ούρων ή υπέρχρωση των ούρων) και διαταραχή του καρδιακού ρυθμού. Εάν συμβεί αυτό, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.
- Μυοσίτιδα (φλεγμονή των μυών - αύξηση της θερμοκρασίας, ερυθρότητα και οίδημα - που προκαλεί μυϊκό πόνο και αδυναμία).

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

**5. Πώς να φυλάσσεται το Docetaxel Teva**

**Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.**

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στα φιαλίδια μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το διάλυμα πρόμιγμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος προμίγματος είναι αποδεδειγμένη, για χρονικό διάστημα 8 ωρών, όταν φυλάσσεται μεταξύ 2 °C και 8 °C ή σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C).

Το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 4 ωρών σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C).

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το φιαλίδιο Docetaxel Teva πυκνό διάλυμα:

- Η δραστική ουσία είναι η docetaxel. Κάθε φιαλίδιο Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml πυκνό διάλυμα περιέχει 20 mg docetaxel. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 27,73 mg docetaxel.
- Τα άλλα συστατικά είναι πολυσορβικό 80 και 25,1% (w/w) άνυδρης αιθανόλης (βλέπε παράγραφο 2).

### Τι περιέχει το φιαλίδιο διαλύτη:

Υδωρ για ενέσιμα.

### Εμφάνιση του Docetaxel Teva και περιεχόμενο της συσκευασίας:

Το Docetaxel Teva πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι ένα διαυγές ιξώδες, κίτρινο έως καφεκίτρινο διάλυμα.

Κάθε κουτί περιέχει:

- Ένα διαυγές γυάλινο φιαλίδιο των 6 ml με αποσπώμενο πώμα που περιέχει 0,72 ml πυκνού διαλύματος και,
- Ένα διαυγές γυάλινο φιαλίδιο των 6 ml με αποσπώμενο πώμα που περιέχει 1,28 ml με διαλύτη

## Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός

### Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Ολλανδία

### Παρασκευαστής:

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
PO Box 552  
2003 RN Haarlem  
Ολλανδία

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company

Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő,  
Ουγγαρία

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Активис ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19127700

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

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

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +40 21 230 65 24

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 0289 17981

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

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

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

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

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



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

## **ΟΔΗΓΟΣ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΧΡΗΣΗΣ ΜΕ ΤΟ DOCETAXEL TEVA 20 mg/0,72 ml ΠΥΚΝΟΥ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΤΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣ ΕΓΧΥΣΗ**

*Είναι σημαντικό να διαβάσετε όλο το περιεχόμενο αυτής της οδηγίας, πριν από την προετοιμασία είτε του διαλύματος πρόμιγμα Docetaxel Teva, είτε του διαλύματος για έγχυση Docetaxel Teva.*

### **1. ΣΥΝΘΕΣΗ**

Το Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι ένα διαυγές ιξώδες, κίτρινο έως καφεκίτρινο διάλυμα το οποίο περιέχει 27,73 mg/ml docetaxel σε πολυσορβικό 80. Ο διαλύτης του Docetaxel Teva είναι ύδωρ για ενέσιμα.

### **2. ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ**

Το Docetaxel Teva διατίθεται σε φιαλίδια μίας δόσης.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο Docetaxel Teva (20 mg/0,72 ml) και ένα αντίστοιχο φιαλίδιο διαλύτη Docetaxel Teva σε κουτί.

Τα φιαλίδια του Docetaxel Teva δεν πρέπει να διατηρούνται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C και πρέπει να προστατεύονται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε το Docetaxel Teva μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί και στα φιαλίδια.

#### **2.1 Φιαλίδιο Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml:**

- Το φιαλίδιο Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml είναι ένα διαυγές γυάλινο φιαλίδιο των 6 ml με βρωμοβουτυλικό ελαστικό πώμα εισχώρησης και αποσπώμενο πώμα.
- Το φιαλίδιο Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml περιέχει διάλυμα docetaxel σε συγκέντρωση 27,73 mg/ml σε πολυσορβικό 80.
- Κάθε φιαλίδιο περιέχει 20 mg/0,72 ml διαλύματος docetaxel 27,73 mg/ml σε πολυσορβικό 80 (όγκος πλήρωσης 24,4 mg/0,88 ml). Αυτός ο όγκος έχει καθοριστεί και εκτιμηθεί κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του Docetaxel Teva για να αντισταθμίσει την απώλεια υγρού κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας του προμίγματος (βλ. παράγραφο 4) που οφείλεται στον αφρό που δημιουργείται, στην προσκόλληση στα τοιχώματα του φιαλιδίου και στον «ανεκμετάλλευτο όγκο». Αυτή η υπερπλήρωση διασφαλίζει, μετά από αραίωση με όλο το περιεχόμενο του συνοδευτικού φιαλιδίου του διαλύτη για το Docetaxel Teva, την ύπαρξη ενός ελάχιστου εξαγωγίμου όγκου 2 ml προμίγματος που περιέχει 10 mg/ml docetaxel, το οποίο αντιστοιχεί στην αναγραφόμενη ποσότητα των 20 mg ανά φιαλίδιο.

#### **2.2 Φιαλίδιο του διαλύτη για το Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml:**

- Το φιαλίδιο του διαλύτη Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml είναι ένα διαυγές γυάλινο φιαλίδιο των 6 ml με βρωμοβουτυλικό ελαστικό πώμα εισχώρησης και αποσπώμενο πώμα.
- Η σύνθεση του διαλύτη για το Docetaxel Teva είναι ύδωρ για ενέσιμα.
- Κάθε φιαλίδιο του διαλύτη περιέχει 1,28 ml ύδωρ για ενέσιμα (όγκος πλήρωσης: 1,71 ml). Η

προσθήκη ολοκλήρου του περιεχομένου του διαλύτη στο φιαλίδιο Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση διασφαλίζει συγκέντρωση προμίγματος 10 mg/ml docetaxel.

### 3. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΣΦΑΛΗ ΧΕΙΡΙΣΜΟ

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

Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα Docetaxel Teva, 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 Docetaxel Teva, 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

#### 4.1 Προετοιμασία του διαλύματος πρόμιγμα Docetaxel Teva (10 mg docetaxel/ml)

- 4.1.1** Εάν τα φιαλίδια φυλάσσονται υπό ψύξη, αφήστε τον κατάλληλο αριθμό κουτιών Docetaxel Teva σε ηρεμία για 5 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C).
- 4.1.2** Χρησιμοποιείστε μια σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα, απομακρύνετε με άσηπτο τρόπο ολόκληρο το περιεχόμενο του φιαλιδίου του διαλύτη για το Docetaxel Teva, αναστρέφοντας μερικώς το φιαλίδιο.
- 4.1.3** Ενέστε ολόκληρο το περιεχόμενο της σύριγγας στο αντίστοιχο φιαλίδιο του Docetaxel Teva.
- 4.1.4** Βγάλτε τη σύριγγα και τη βελόνα και αναμίξτε με το χέρι με επαναλαμβανόμενες αναστροφές τουλάχιστον για 45 δευτερόλεπτα. Μην το ανακινείτε.
- 4.1.5** Αφήστε το φιαλίδιο του προμίγματος σε ηρεμία για 5 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C) και μετά ελέγξτε αν το διάλυμα είναι ομοιογενές και διαυγές. (Η παρουσία αφρού είναι φυσιολογική ακόμη και μετά την πάροδο 5 λεπτών λόγω της παρουσίας του πολυσορβικού 80 στη σύνθεση).

Το διάλυμα προμίγματος περιέχει 10 mg/ml docetaxel και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος προμίγματος είναι αποδεδειγμένη, για χρονικό διάστημα 8 ωρών, όταν φυλάσσεται μεταξύ + 2 °C και + 8 °C ή σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C).

#### 4.2 Προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης

- 4.2.1** Μπορεί να είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν περισσότερα από ένα φιαλίδια προμίγματος για να χορηγηθεί η απαιτούμενη δόση στον ασθενή. Με βάση την απαιτούμενη δόση για κάθε ασθενή, εκφρασμένη σε mg, χρησιμοποιήστε διαβαθμισμένες σύριγγες με προσαρμοσμένη βελόνα για να αποσπάσετε με άσηπτο τρόπο τον ανάλογο όγκο προμίγματος που περιέχει 10 mg/ml docetaxel, από τον ανάλογο αριθμό φιαλιδίων προμίγματος. Για παράδειγμα, μια δόση 140 mg docetaxel θα απαιτούσε 14 ml διαλύματος πρόμιγμα docetaxel.
- 4.2.2** Ενέστε τον απαιτούμενο όγκο προμίγματος μέσα σε ένα σάκο ελεύθερο PVC ή σε μία φιάλη έγχυσης περιεκτικότητας 250 ml που περιέχει είτε 5% διάλυμα γλυκόζης ή διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) 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 Docetaxel Teva 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 Docetaxel Teva 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. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

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

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση docetaxel

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον/την νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Docetaxel Teva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Docetaxel Teva
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Docetaxel Teva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Docetaxel Teva
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Docetaxel Teva και ποια είναι η χρήση του

Το όνομα αυτού του φαρμάκου είναι Docetaxel Teva. Η docetaxel είναι μία ουσία που παράγεται από τις βελόνες των ελάτων.

Η docetaxel ανήκει στην ομάδα των αντικαρκινικών φαρμάκων που ονομάζονται ταξοειδή.

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το Docetaxel Teva για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, συγκεκριμένες μορφές του καρκίνου του πνεύμονα (μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα), του καρκίνου του προστάτη, του καρκίνου του στομάχου ή του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου:

- Για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού, το Docetaxel Teva μπορεί να χορηγηθεί είτε μόνο ή σε συνδυασμό με doxorubicin ή trastuzumab ή capecitabine.
- Για τη θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού με ή χωρίς προσβολή των λεμφαδένων, το Docetaxel Teva μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, το Docetaxel Teva μπορεί να χορηγηθεί είτε μόνο ή σε συνδυασμό με cisplatin.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη, το Docetaxel Teva χορηγείται σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη ή πρεδνιζολόνη.
- Για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του στομάχου, το Docetaxel Teva χορηγείται σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, το Docetaxel Teva χορηγείται σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Docetaxel Teva

##### ΔΕΝ πρέπει να σας χορηγείται το Docetaxel Teva:

- εάν είστε αλλεργικός (έχετε υπερευαισθησία) στη docetaxel ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Docetaxel Teva (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας είναι πολύ χαμηλός.
- εάν έχετε μία σοβαρή ασθένεια του ήπατος.

##### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν από κάθε αγωγή με Docetaxel Teva πρέπει να κάνετε αιματολογικές εξετάσεις, για να διαπιστωθεί αν έχετε επαρκή αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και ικανοποιητική ηπατική λειτουργία, ώστε να είναι δυνατή η χορήγηση του Docetaxel Teva. Σε περίπτωση διαταραχών των λευκών αιμοσφαιρίων, μπορεί να σας παρουσιαστεί σχετιζόμενος πυρετός ή λοιμώξεις.

Ενημερώστε το γιατρό σας, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο αμέσως εάν έχετε κοιλιακό πόνο ή ευαισθησία, διάρροια, αιμορραγία του ορθού, αίμα στα κόπρανα ή πυρετό. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι τα πρώτα σημεία μιας σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας, η οποία θα μπορούσε να αποβεί μοιραία. Ο γιατρός σας θα πρέπει να τα αντιμετωπίσει άμεσα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας εάν έχετε προβλήματα με την όρασή σας. Σε περίπτωση προβλημάτων όρασης, ειδικότερα θαμπή όραση, θα πρέπει αμέσως να εξεταστούν τα μάτια και η όρασή σας.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε εμφανίσει αλλεργική αντίδραση σε προηγούμενη θεραπεία με πακλιταξέλη.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε καρδιακά προβλήματα.

Εάν αναπτυχθούν οξεία ή επιδεινούμενα προβλήματα επί των πνευμόνων σας (πυρετός, ταχύπνοια ή βήχας), παρακαλείσθε να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σταματήσει αμέσως τη θεραπεία.

Θα σας ζητηθεί να λάβετε προηγουμένως φαρμακευτική αγωγή αποτελούμενη από κάποιο κορτικοστεροειδές, χορηγούμενο από το στόμα, όπως είναι η δεξαμεθαζόνη, μία ημέρα πριν από τη χορήγηση του Docetaxel Teva και να συνεχίσετε τη λήψη του για μία ή δύο ημέρες μετά από αυτήν, με σκοπό να ελαχιστοποιηθούν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν μετά την έγχυση του Docetaxel Teva, ιδιαίτερα αλλεργικές αντιδράσεις και κατακράτηση υγρών (πρήξιμο στα χέρια, γάμπες, πόδια ή αύξηση βάρους).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να σας δοθούν άλλα φάρμακα για να διατηρηθεί ο αριθμός των κυττάρων του αίματός σας.

Σοβαρά δερματικά προβλήματα όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN), Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) έχουν αναφερθεί με Docetaxel Teva:

- Τα συμπτώματα SJS/TEN ενδέχεται να περιλαμβάνουν φουσκάλες, απολέπιση ή αιμορραγία σε οποιοδήποτε μέρος του δέρματός σας (συμπεριλαμβανομένων των χειλιών, των ματιών, του στόματος, της μύτης, των γεννητικών οργάνων, των χεριών ή των ποδιών) με ή χωρίς εξάνθημα. Μπορείτε επίσης να έχετε ταυτόχρονα συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, όπως πυρετός, ρίγη ή μυϊκούς πόνους.
- Τα συμπτώματα AGEP μπορεί να περιλαμβάνουν ένα ερυθρό, φολιδωτό γενικευμένο εξάνθημα με εξογκώματα κάτω από το διογκωμένο δέρμα (συμπεριλαμβανομένων των πτυχών του δέρματος, του κορμού και των άνω άκρων) και φυσαλίδες που συνοδεύονται από πυρετό.

Εάν εμφανίσετε σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ή κάποια από τις παραπάνω αντιδράσεις, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό ή τον επαγγελματία υγείας σας.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε νεφρικά προβλήματα ή υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα σας πριν από την έναρξη του Docetaxel Teva.

Το Docetaxel Teva περιέχει οινόπνευμα. Συζητήστε με το γιατρό σας εάν υποφέρετε από εξάρτηση από τα οινόπνευματώδη. Ανατρέξτε επίσης παρακάτω, στην παράγραφο «Το Docetaxel Teva περιέχει αιθανόλη (οινόπνευμα)».

## **Άλλα φάρμακα και Docetaxel Teva**

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Αυτό οφείλεται στο ότι το Docetaxel Teva ή το άλλο φάρμακο μπορεί να μην δράσουν όπως αναμένεται και είναι πιο πιθανό να παρουσιάσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια. Η ποσότητα του οιοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει τη δράση άλλων φαρμάκων.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Το Docetaxel Teva **ΔΕΝ** πρέπει να χορηγείται στην περίπτωση που είστε έγκυος εκτός εάν συστηθεί σαφώς από το γιατρό σας.

Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το φάρμακο αυτό και πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, γιατί το Docetaxel Teva μπορεί να είναι επιβλαβές για το έμβρυο. Εάν διαπιστώσετε ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Docetaxel Teva είστε έγκυος πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Docetaxel Teva.

Σε άνδρες που λαμβάνουν Docetaxel Teva συστήνεται να μην αποκρίσουν παιδιά κατά τη διάρκεια και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία και να συμβουλευτούν σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος πριν τη θεραπεία, γιατί η docetaxel μπορεί να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Η ποσότητα του οιοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Μπορεί να παρατηρήσετε ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού του φαρμάκου που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε, να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή να χειρίζεστε μηχανές (βλ. παράγραφο 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα πριν συζητήσετε με το γιατρό σας, το νοσηλευτή ή τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου σας.

### **Το Docetaxel Teva περιέχει αιθανόλη (οινόπνευμα)**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 723 mg αλκοόλης (άνυδρη αιθανόλη) σε κάθε φιαλίδιο (25,1% (w/w)). Η ποσότητα ανά φιαλίδιο αυτού του φαρμάκου είναι ισοδύναμη με 18,3 ml μπύρας ή 7,6 ml κρασιού.

Η ποσότητα της αλκοόλης σε αυτό το φάρμακο δεν είναι πιθανό να έχει επίδραση σε ενήλικες και εφήβους, και οι επιδράσεις της στα παιδιά δεν είναι πιθανό να είναι αξιοσημείωτες. Μπορεί να έχει κάποιες επιδράσεις σε μικρότερα παιδιά, για παράδειγμα να αισθανθούν υπνηλία.

Η αλκοόλη σε αυτό το φάρμακο μπορεί να αλλάξει τις επιδράσεις άλλων φαρμάκων. Ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν είστε εθισμένος στο αλκοόλ, ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Η ποσότητα οιοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να έχει επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (το τμήμα του νευρικού συστήματος που περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό).

### **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Docetaxel Teva**

Το Docetaxel Teva θα σας χορηγηθεί από έναν επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης.

## Συνήθης δόση

Η δόση ρυθμίζεται ανάλογα με το σωματικό βάρος σας και τη γενική σας κατάσταση. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει την επιφάνεια του σώματός σας σε τετραγωνικά μέτρα (m<sup>2</sup>) και θα καθορίσει τη δόση που πρέπει να λάβετε.

## Οδός και τρόπος χορήγησης

Το Docetaxel Teva θα σας χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση (ενδοφλέβια χρήση). Η έγχυση θα διαρκέσει περίπου μία ώρα και θα πραγματοποιηθεί στο νοσοκομείο.

## Συχνότητα χορήγησης

Συνήθως μπορείτε να λαμβάνετε το φάρμακο κάθε 3 εβδομάδες.

Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση και τη συχνότητα χορήγησης με βάση τις αιματολογικές εξετάσεις, τη γενική σας κατάσταση και την ανταπόκρισή σας στο Docetaxel Teva. Ιδιαίτερα, ενημερώστε το γιατρό σας σε περίπτωση διάρροιας, πληγών στο στόμα, αίσθημα αιμοδιάς ή μούδιασματος, πυρετού και δείξτε του τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων σας. Αυτές οι πληροφορίες θα τον βοηθήσουν να αποφασίσει εάν χρειάζεται μείωση της δόσης. Εάν έχετε οποιαδήποτε άλλη ερώτηση σχετικά με τη χρήση του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό σας, ή στο φαρμακοποιό του νοσοκομείου.

## 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός σας θα τις συζητήσει μαζί σας και θα σας εξηγήσει τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας σας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις του Docetaxel Teva μόνο είναι: μείωση του αριθμού των ερυθρών ή λευκών αιμοσφαιρίων, αλωπεκία, ναυτία, έμετος, πληγές στο στόμα, διάρροια και κόπωση.

Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του Docetaxel Teva μπορεί να αυξηθεί όταν το Docetaxel Teva χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης στο νοσοκομείο μπορεί να εμφανισθούν οι παρακάτω αλλεργικές αντιδράσεις **(μπορεί να παρουσιαστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)**:

- έξαψη, δερματικές αντιδράσεις, κνησμός
- σφίξιμο στο στέρνο, δύσπνοια
- πυρετός ή ρίγη
- πόνος στην πλάτη
- χαμηλή πίεση.

Περισσότερο σοβαρές αντιδράσεις πιθανόν να συμβούν.

Εάν είχατε αλλεργική αντίδραση στην πακλιταξέλη, ενδέχεται επίσης να εμφανίσετε αλλεργική αντίδραση στη δοσεταξέλη, η οποία μπορεί να είναι βαρύτερης μορφής.

Το νοσοκομειακό προσωπικό θα παρακολουθεί την πορεία σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ενημερώστε τους αμέσως μόλις αισθανθείτε κάποια από αυτές τις αντιδράσεις.

Μεταξύ των εγχύσεων Docetaxel Teva μπορεί να συμβούν τα ακόλουθα και η συχνότητα μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τους συνδυασμούς των φαρμάκων που χορηγούνται:

**Πολύ συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):**

- λοιμώξεις, ελάττωση του αριθμού των ερυθρών (αναιμία) ή των λευκών αιμοσφαιρίων (που είναι σημαντικά στην εξουδετέρωση των λοιμώξεων) και των αιμοπεταλίων,
- πυρετός: εάν παρουσιαστεί πυρετός, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως
- αλλεργικές αντιδράσεις όπως περιγράφονται παραπάνω
- απώλεια όρεξης (ανορεξία)
- αϋπνία
- αίσθημα αιμωδίας ή μούδιασμα ή πόνο στις αρθρώσεις ή στους μύες
- πονοκέφαλος
- αλλαγή της αίσθησης της γεύσης
- φλεγμονή των ματιών ή δακρύρροια
- πρήξιμο που προκαλείται από ελαττωματική λεμφική παροχέτευση
- δύσπνοια
- αύξηση ρινικών εκκρίσεων, φλεγμονή του φάρυγγα και της μύτης, βήχας
- αιμορραγία από τη μύτη
- πληγές στο στόμα
- στομαχικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης ναυτίας, εμέτου και διάρροιας, δυσκοιλιότητα
- πόνος στην κοιλιά
- δυσπεψία
- απώλεια τριχών: στις περισσότερες περιπτώσεις η φυσιολογική ανάπτυξη της τριχοφυΐας επανέρχεται. Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί μόνιμη απώλεια μαλλιών (συχνότητα μη γνωστή)
- ερυθρότητα και πρήξιμο των παλαμών των χεριών σας ή των πελμάτων των ποδιών σας, που μπορεί να προκαλέσει το ξεφλούδισμα του δέρματός σας (αυτό μπορεί επίσης να συμβεί στα χέρια, στο πρόσωπο ή στο σώμα)
- αλλαγή στο χρώμα των νυχιών σας, τα οποία μετά μπορεί να αποκολληθούν
- αίσθημα κόπωσης και πόνου στους μύες, πόνος στην πλάτη ή στα οστά
- αλλαγή ή απουσία εμμήνου ρύσης
- πρήξιμο στα χέρια, γάμπες, πόδια
- κόπωση ή συμπτώματα που μοιάζουν με της γρίπης
- αύξηση ή απώλεια βάρους
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

**Συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους):**

- καντιντίαση του στόματος
- αφυδάτωση
- ζάλη
- διαταραχή της ακοής
- μείωση της πίεσης του αίματος, αρρυθμία ή ταχυκαρδία
- καρδιακή ανεπάρκεια
- οισοφαγίτιδα
- ξηροστομία
- δυσκολία ή πόνος στην κατάποση
- αιμορραγία
- αύξηση των ηπατικών ενζύμων (επομένως απαιτούνται τακτικοί αιματολογικοί έλεγχοι)
- αυξήσεις των επιπέδων σακχάρου στο αίμα (διαβήτης)
- μείωση του καλίου, του ασβεστίου ή/και του φωσφόρου στο αίμα σας.

**Όχι συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους):**

- λιποθυμία
- στην περιοχή της έγχυσης, δερματικές αντιδράσεις, φλεβίτιδα (φλεβική φλεγμονή) ή πρήξιμο
- θρόμβοι αίματος.
- μπορεί να εμφανιστεί οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (τύπου καρκίνου του αίματος) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με docetaxel μαζί με ορισμένες



άλλες αντικαρκινικές θεραπείες.

**Σπάνιες (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 1.000 ανθρώπους):**

- φλεγμονή του παχέος εντέρου, λεπτού εντέρου, που μπορεί να αποβεί μοιραία (συχνότητα μη γνωστή), διάτρηση του εντέρου.

**Συχνότητα μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):**

- διάμεση πνευμονοπάθεια (φλεγμονή των πνευμόνων που προκαλεί βήχα και δυσκολία στην αναπνοή. Φλεγμονή των πνευμόνων μπορεί επίσης να αναπτυχθεί όταν η αγωγή με docetaxel χορηγείται μαζί με ακτινοθεραπεία).
- πνευμονία (λοίμωξη των πνευμόνων)
- πνευμονική ίνωση (ουλοποίηση και πάχυνση των πνευμόνων με ταχύπνοια).
- θαμπή όραση λόγω διόγκωσης του αμφιβληστροειδούς εντός του ματιού (κυστεοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας)
- μείωση του νατρίου, ή/και μαγνησίου στο αίμα σας (διαταραχές της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών).
- κοιλιακή αρρυθμία ή κοιλιακή ταχυκαρδία (εκδηλώνεται ως ακανόνιστος και/ή γρήγορος καρδιακός παλμός, έντονη δύσπνοια, ζάλη και/ή λιποθυμία). Μερικά από αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι σοβαρά. Αν συμβεί αυτό, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας
- αντιδράσεις στη θέση ένεσης σε σημείο προηγούμενης αντίδρασης
- μη-Hodgkin λέμφωμα (καρκίνος που προσβάλλει το ανοσοποιητικό σύστημα) και άλλοι καρκίνοι μπορεί να παρουσιαστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με docetaxel μαζί με ορισμένες άλλες αντικαρκινικές θεραπείες.
- Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) (φλύκταινες, απολέπιση ή αιμορραγία σε οποιοδήποτε μέρος του δέρματός σας (συμπεριλαμβανομένων των χειλιών, των οφθαλμών, του στόματος, της μύτης, των γεννητικών οργάνων, των χεριών ή των ποδιών) με ή χωρίς εξάνθημα. Μπορεί να έχετε ταυτόχρονα συμπτώματα παρόμοια με τη γρίπη, όπως πυρετό, ρίγη ή πόνο στους μυς.)
- Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) (ερυθρό, φολιδωτό γενικευμένο εξάνθημα με εξογκώματα κάτω από το διογκωμένο δέρμα (συμπεριλαμβανομένων των πτυχών του δέρματος, του κορμού και των άνω άκρων) και φυσαλίδες που συνοδεύονται από πυρετό.)
- Το σύνδρομο λύσης όγκου είναι μια σοβαρή κατάσταση που αποκαλύπτεται από μεταβολές στις αιματολογικές εξετάσεις όπως αυξημένο επίπεδο ουρικού οξέος, καλίου, φωσφόρου και μειωμένο επίπεδο ασβεστίου και καταλήγει σε συμπτώματα όπως επιληπτικές κρίσεις, νεφρική ανεπάρκεια (μειωμένη ποσότητα ούρων ή υπέρχρωση των ούρων) και διαταραχή του καρδιακού ρυθμού. Εάν συμβεί αυτό, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.
- Μυοσίτιδα (φλεγμονή των μυών - αύξηση της θερμοκρασίας, ερυθρότητα και οίδημα - που προκαλεί μυϊκό πόνο και αδυναμία).

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

**5. Πώς να φυλάσσεται το Docetaxel Teva**

**Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.**

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στα φιαλίδια μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που

αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το διάλυμα πρόμιγμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος προμίγματος είναι αποδεδειγμένη, για χρονικό διάστημα 8 ωρών, όταν φυλάσσεται μεταξύ 2 °C και 8 °C ή σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C).

Το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 4 ωρών σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C).

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το φιαλίδιο Docetaxel Teva πυκνό διάλυμα:

- Η δραστική ουσία είναι η docetaxel. Κάθε φιαλίδιο Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml πυκνό διάλυμα περιέχει 80 mg docetaxel. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 27,73 mg docetaxel.
- Τα άλλα συστατικά είναι πολυσορβικό 80 και 25,1% (w/w) άνυδρης αιθανόλης (βλέπε παράγραφο 2).

### Τι περιέχει το φιαλίδιο διαλύτη:

Υδωρ για ενέσιμα.

### Εμφάνιση του Docetaxel Teva και περιεχόμενο της συσκευασίας:

Το Docetaxel Teva πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι ένα διαυγές ιξώδες, κίτρινο έως καφεκίτρινο διάλυμα.

Κάθε κουτί περιέχει:

- Ένα διαυγές γυάλινο φιαλίδιο των 15 ml με αποσπώμενο πόμα που περιέχει 2,88 ml πυκνού διαλύματος και,
- Ένα διαυγές γυάλινο φιαλίδιο των 15 ml με αποσπώμενο πόμα που περιέχει 5,12 ml με διαλύτη

## Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός

### Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Ολλανδία

### Παρασκευαστής:

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
PO Box 552  
2003 RN Haarlem  
Ολλανδία

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő,  
Ουγγαρία

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Активис ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19127700

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

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

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Teva Santé  
Tel: +33 1 55 91 78 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +40 21 230 65 24

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 0289 17981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

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

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

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

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΤΟΥ ΟΠΟΙΟΥ Η ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΠΛΕΟΝ ΣΕ ΙΣΧΥ

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

## **ΟΔΗΓΟΣ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΧΡΗΣΗΣ ΜΕ ΤΟ DOCETAXEL TEVA 80 mg/2,88 ml ΠΥΚΝΟΥ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΤΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣ ΕΓΧΥΣΗ**

*Είναι σημαντικό να διαβάσετε όλο το περιεχόμενο αυτής της οδηγίας, πριν από την προετοιμασία είτε του διαλύματος πρόμιγμα Docetaxel Teva, είτε του διαλύματος για έγχυση Docetaxel Teva.*

### **1. ΣΥΝΘΕΣΗ**

Το Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι ένα διαυγές ιξώδες, κίτρινο έως καφεκίτρινο διάλυμα το οποίο περιέχει 27,73 mg/ml docetaxel σε πολυσορβικό 80. Ο διαλύτης του Docetaxel Teva είναι ύδωρ για ενέσιμα.

### **2. ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ**

Το Docetaxel Teva διατίθεται σε φιαλίδια μίας δόσης.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο Docetaxel Teva (80 mg/2,88 ml) και ένα αντίστοιχο φιαλίδιο διαλύτη Docetaxel Teva σε κουτί.

Τα φιαλίδια του Docetaxel Teva δεν πρέπει να διατηρούνται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C και πρέπει να προστατεύονται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε το Docetaxel Teva μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί και στα φιαλίδια.

#### **2.1 Φιαλίδιο Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml:**

- Το φιαλίδιο Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml είναι ένα διαυγές γυάλινο φιαλίδιο των 15 ml με βρωμοβουτυλικό ελαστικό πόμα εισχώρησης και αποσπώμενο πόμα.
- Το φιαλίδιο Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml περιέχει διάλυμα docetaxel σε συγκέντρωση 27,73 mg/ml σε πολυσορβικό 80.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 80 mg/2,88 ml διαλύματος docetaxel 27,73 mg/ml σε πολυσορβικό 80 (όγκος πλήρωσης 94,4 mg/3,40 ml). Αυτός ο όγκος έχει καθοριστεί και εκτιμηθεί κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του Docetaxel Teva για να αντισταθμίσει την απώλεια υγρού κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας του προμίγματος (βλ. παράγραφο 4) που οφείλεται στον αφρό που δημιουργείται, στην προσκόλληση στα τοιχώματα του φιαλιδίου και στον «ανεκμετάλλευτο όγκο». Αυτή η υπερπλήρωση διασφαλίζει, μετά από αραίωση με όλο το περιεχόμενο του συνοδευτικού φιαλιδίου του διαλύτη για το Docetaxel Teva, την ύπαρξη ενός ελάχιστου εξαγωγίμου όγκου 8 ml προμίγματος που περιέχει 10 mg/ml docetaxel, το οποίο αντιστοιχεί στην αναγραφόμενη ποσότητα των 80 mg /2,88 ml ανά φιαλίδιο.

#### **2.2 Φιαλίδιο του διαλύτη για το Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml:**

- Το φιαλίδιο του διαλύτη Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml είναι ένα διαυγές γυάλινο φιαλίδιο των 15 ml με βρωμοβουτυλικό ελαστικό πόμα εισχώρησης και αποσπώμενο πόμα.
- Η σύνθεση του διαλύτη για το Docetaxel Teva είναι ύδωρ για ενέσιμα.

Κάθε φιαλίδιο του διαλύτη περιέχει 5,12 ml ύδωρ για ενέσιμα (όγκος πλήρωσης: 6,29 ml). Η προσθήκη ολοκλήρου του περιεχομένου του διαλύτη στο φιαλίδιο docetaxel Teva 80 mg/2,88

ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση διασφαλίζει συγκέντρωση προμίγματος 10 mg/ml docetaxel.

### 3. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΣΦΑΛΗ ΧΕΙΡΙΣΜΟ

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

Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα Docetaxel Teva, 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 Docetaxel Teva, 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

#### 4.1 Προετοιμασία του διαλύματος πρόμιγμα Docetaxel Teva (10 mg docetaxel/ml)

- 4.1.1** Εάν τα φιαλίδια φυλάσσονται υπό ψύξη, αφήστε τον κατάλληλο αριθμό κουτιών Docetaxel Teva σε ηρεμία για 5 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C).
- 4.1.2** Χρησιμοποιείστε μια σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα, απομακρύνετε με άσηπτο τρόπο ολόκληρο το περιεχόμενο του φιαλιδίου του διαλύτη για το Docetaxel Teva, αναστρέφοντας μερικώς το φιαλίδιο.
- 4.1.3** Ενέστε ολόκληρο το περιεχόμενο της σύριγγας στο αντίστοιχο φιαλίδιο του Docetaxel Teva.
- 4.1.4** Βγάλτε τη σύριγγα και τη βελόνα και αναμίξτε με το χέρι με επαναλαμβανόμενες αναστροφές τουλάχιστον για 45 δευτερόλεπτα. Μην το ανακινείτε.
- 4.1.5** Αφήστε το φιαλίδιο του προμίγματος σε ηρεμία για 5 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C) και μετά ελέγξτε αν το διάλυμα είναι ομοιογενές και διαυγές. (Η παρουσία αφρού είναι φυσιολογική ακόμη και μετά την πάροδο 5 λεπτών λόγω της παρουσίας του πολυσορβικού 80 στη σύνθεση).

Το διάλυμα προμίγματος περιέχει 10 mg/ml docetaxel και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος προμίγματος είναι αποδεδειγμένη, για χρονικό διάστημα 8 ωρών, όταν φυλάσσεται μεταξύ + 2 °C και + 8 °C ή σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C).

#### 4.2 Προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης

- 4.2.1** Μπορεί να είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν περισσότερα από ένα φιαλίδια προμίγματος για να χορηγηθεί η απαιτούμενη δόση στον ασθενή. Με βάση την απαιτούμενη δόση για κάθε ασθενή, εκφρασμένη σε mg, χρησιμοποιήστε διαβαθμισμένες σύριγγες με προσαρμοσμένη βελόνα για να αποσπάσετε με άσηπτο τρόπο τον ανάλογο όγκο προμίγματος που περιέχει 10 mg/ml docetaxel, από τον ανάλογο αριθμό φιαλιδίων προμίγματος. Για παράδειγμα, μια δόση 140 mg docetaxel θα απαιτούσε 14 ml διαλύματος πρόμιγμα docetaxel.
- 4.2.2** Ενέστε τον απαιτούμενο όγκο προμίγματος μέσα σε ένα σάκο ελεύθερο PVC ή σε μία φιάλη έγχυσης περιεκτικότητας 250 ml που περιέχει είτε 5% διάλυμα γλυκόζης ή διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) 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 Docetaxel Teva 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 Docetaxel Teva 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. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

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