

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Docefrez 20 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon met poeder voor eenmalige dosis bevat 20 mg docetaxel (watervrij).
Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat 24 mg docetaxel.

Hulpstoffen: Het oplosmiddel bevat 35,4% (g/g) ethanol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wit gelyofiliseerd poeder.

Het oplosmiddel is een viskeuze, heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Borstkanker

Docefrez in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van patiënten met:

- operabele klierpositieve borstkanker
- operabele kliernegatieve borstkanker.

Bij patiënten met operabele kliernegatieve borstkanker dient de adjuvante behandeling beperkt te blijven tot patiënten die in aanmerking komen om chemotherapie te ontvangen volgens de internationaal vastgestelde criteria voor primaire behandeling van vroege borstkanker (zie rubriek 5.1).

Docefrez in combinatie met doxorubicine is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die voor deze aandoening niet eerder chemotherapie hebben ontvangen.

Docefrez monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker nadat chemotherapie heeft gefaald. Voorafgaande chemotherapie dient een antracycline of een alkylerende stof te hebben bevat.

Docefrez in combinatie met trastuzumab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde borstkanker, waarbij de tumoren een overexpressie van HER2 vertonen en die voor de gemetastaseerde aandoening nog niet zijn behandeld met chemotherapie.

Docefrez in combinatie met capecitabine is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker nadat chemotherapie heeft gefaald. Voorafgaande chemotherapie dient een antracycline te hebben bevat.

Niet-kleincellig longkanker

Docefrez is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellig longkanker nadat voorafgaande chemotherapie heeft gefaald.

Docefrez in combinatie met cisplatine is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met inoperabele, lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellig longkanker, bij patiënten die voor deze aandoening niet eerder chemotherapie hebben ontvangen.

Prostaatcancer

Docefrez in combinatie met prednison of prednisolon is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met hormoon refractaire, gemetastaseerde prostaatcancer.

Adenocarcinoom van de maag

Docefrez in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag, inclusief cardiacarcinoom die voor deze gemetastaseerde aandoening niet eerder chemotherapie hebben ontvangen.

Hoofd-halskanker

Docefrez in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil is geïndiceerd voor inductietherapie van patiënten met lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het gebruik van docetaxel dient beperkt te worden tot ziekenhuisafdelingen die gespecialiseerd zijn in het toedienen van cytotoxische chemotherapie en het dient alleen te worden toegediend onder de supervisie van een arts die gekwalificeerd is voor de toepassing van chemotherapie bij kanker (zie rubriek 6.6).

Aanbevolen dosering:

Voor borst-, niet-kleincellig long-, maag- en hoofd-halskanker kan premedicatie gegeven worden bestaande uit een oraal corticosteroïd als dexamethason 16 mg per dag (bijv. 8 mg 2 maal daags) gedurende 3 dagen, startend één dag voor de docetaxel behandeling, tenzij gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.4). G-CSF kan profylactisch gegeven worden om de kans op hematologische toxiciteit te verkleinen.

Voor prostaatcancer is, gezien het gelijktijdige gebruik van prednison of prednisolon, de aanbevolen dosering voor premedicatie oraal 8 mg dexamethason, 12 uur, 3 uur en 1 uur voor de docetaxel infusie (zie rubriek 4.4).

Docetaxel wordt toegediend als een 1-uurs infuus, elke 3 weken.

Borstcancer

Bij de adjuvante behandeling van operabele klierpositieve en kliernegetieve borstcancer is de aanbevolen dosering van docetaxel 75 mg/m² toegediend 1 uur na doxorubicine 50 mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² elke

3 weken gedurende 6 cycli (TAC-schema) (zie ook Dosisaanpassingen tijdens behandeling).

Voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstcancer is de aanbevolen dosis van docetaxel 100 mg/m² bij monotherapie. In de eerstelijnsbehandeling wordt docetaxel 75 mg/m² gegeven in combinatietherapie met doxorubicine (50 mg/m²).

In combinatie met trastuzumab is de aanbevolen dosis docetaxel 100 mg/m^2 elke 3 weken, waarbij trastuzumab wekelijks wordt toegediend. In het centrale onderzoek werd de initiële docetaxel infusie gestart op de dag nadat de eerste dosis trastuzumab werd toegediend. De daaropvolgende docetaxel doses werden toegediend direct na voltooiing van de trastuzumab infusie, als de voorgaande trastuzumab dosis goed werd verdragen. Voor trastuzumab dosis en toediening, zie de samenvatting van de productkenmerken van trastuzumab.

In combinatie met capecitabine is de aanbevolen dosering docetaxel 75 mg/m^2 elke drie weken, gecombineerd met capecitabine 1250 mg/m^2 tweemaal daags (binnen 30 minuten na de maaltijd) gedurende 2 weken, gevolgd door een rustperiode van 1 week. Voor berekening van de dosis capecitabine volgens lichaamsoppervlak, zie de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine.

Niet-kleincellig longkanker

Bij chemotherapie naïeve patiënten die worden behandeld voor niet-kleincellig longkanker, is de aanbevolen dosis 75 mg/m^2 docetaxel, direct gevolgd door 75 mg/m^2 cisplatine gedurende 30-60 minuten. Voor behandeling nadat eerdere platinum-bevattende chemotherapie gefaald heeft, is de aanbevolen dosis 75 mg/m^2 , als monotherapie.

Prostaatkanker

De aanbevolen dosis docetaxel is 75 mg/m^2 . Prednison of prednisolon 2 maal daags 5 mg oraal wordt continu toegediend (zie rubriek 5.1).

Adenocarcinoom van de maag

De aanbevolen dosis docetaxel is 75 mg/m^2 als een 1 uur durend infuus, gevolgd door 75 mg/m^2 cisplatine als een 1 tot 3 uur durend infuus (beide alleen gegeven op dag 1), gevolgd door 750 mg/m^2 5-fluorouracil per dag als een 24 uur durend continue infusie gedurende 5 dagen, gestart na beëindiging van de cisplatine infusie.

Deze behandeling wordt elke 3 weken herhaald. Patiënten dienen premedicatie te ontvangen met anti-emetica en voldoende hydratatie voor de cisplatinetoediening. Profylactisch G-CSF dient gebruikt te worden om het risico op hematologische toxiciteiten te verminderen (zie ook "Dosisaanpassingen tijdens behandeling").

Hoofd-halskanker

Patiënten dienen premedicatie te ontvangen met anti-emetica en voldoende hydratatie (zowel voor als na de cisplatinetoediening). Profylactisch G-CSF kan gebruikt worden om het risico op hematologische toxiciteiten te verminderen. In TAX 323 en TAX 324 studies, ontvingen alle patiënten in de docetaxel arm profylactisch antibiotica.

- Inductie chemotherapie gevolgd door radiotherapie (TAX 323)
Voor de inductietherapie van een inoperabel, lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (SCCHN) is de aanbevolen dosering 75 mg/m^2 docetaxel als een 1 uur durende infusie, gevolgd door 75 mg/m^2 cisplatine als een 1 uur durende infusie gegeven op dag 1, gevolgd door 750 mg/m^2 5-fluorouracil per dag als continue infusie gedurende vijf dagen. Dit schema wordt elke 3 weken toegediend gedurende 4 cycli. Na chemotherapie dienen patiënten radiotherapie te ontvangen.
- Inductie chemotherapie gevolgd door chemoradiotherapie (TAX 324)
Voor de inductietherapie van patiënten met een lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom (technisch inoperabel, kleine kans op chirurgische genezing en orgaanbehoud) van het hoofd-halsgebied (SCCHN) is de aanbevolen dosering 75 mg/m^2 docetaxel als een 1 uur durende infusie op dag 1, gevolgd door 100 mg/m^2 cisplatine toegediend als een 30 minuten tot 3 uur durende infusie, gevolgd door 1000 mg/m^2 5-fluorouracil per dag als continue infusie van dag 1 tot dag 4.

Dit schema wordt elke 3 weken toegediend gedurende 3 cycli. Na chemotherapie dienen patiënten chemoradiotherapie te ontvangen.

Zie voor dosisaanpassingen van cisplatine en 5-fluorouracil de corresponderende samenvatting van de productkenmerken.

Dosisaanpassingen tijdens de behandeling:

Algemeen

Docetaxel dient te worden toegediend indien het neutrofielenaantal ten minste 1.500 cellen/mm³ bedraagt. Bij patiënten die tijdens behandeling met docetaxel febriële neutropenie, neutrofielenaantal <500 cellen/mm³ gedurende meer dan één week, ernstige of cumulatieve huidreacties dan wel ernstige perifere neuropathie ondervinden, dient de dosis docetaxel te worden verlaagd van 100 mg/m² naar 75 mg/m² en/of van 75 naar 60 mg/m². Indien de patiënt deze reacties blijft ondervinden bij een dosering van 60 mg/m² dient de behandeling te worden gestaakt.

Adjuvante therapie bij borstkanker

Primaire G-CSF profylaxe dient overwogen te worden bij patiënten die docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide (TAC) adjuvante therapie voor borstkanker krijgen. Bij patiënten die febriële neutropenie en/of neutropenische infectie krijgen, dient de docetaxel dosering verlaagd te worden naar 60 mg/m² in alle opvolgende cycli (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Bij patiënten waarbij Graad 3 of 4 stomatitis optreedt, dient de dosis verlaagd te worden tot 60 mg/m².

In combinatie met cisplatine

Voor patiënten die gestart zijn met een docetaxel dosis van 75 mg/m² in combinatie met cisplatine en bij wie de nadir van de plaatjestelling gedurende de duur van de therapie onder de 25.000 cellen/mm³ is, of bij patiënten die een febriële neutropenie ontwikkelen, of bij patiënten met ernstige niet-hematologische toxiciteit, dient de docetaxel dosis in volgende behandelingen gereduceerd te worden tot 65 mg/m². Voor aanpassingen van de cisplatine dosis, zie de corresponderende samenvatting van de productkenmerken.

In combinatie met capecitabine

- Voor capecitabine dosisaanpassingen, zie de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine.
- Voor patiënten die de eerste verschijnselen van een Graad 2 toxiciteit ontwikkelen, welke nog manifest is ten tijde van de volgende docetaxel/capecitabine behandeling, stel de behandeling uit totdat de toxiciteit is gezakt naar Graad 0-1 en hervat de behandeling op 100% van de originele dosis.
- Voor patiënten die een tweede Graad 2 toxiciteit ontwikkelen, of voor de eerste keer een Graad 3 toxiciteit, ongeacht de behandelfase, stel de behandeling uit totdat de toxiciteit is gezakt naar Graad 0-1 en hervat dan de behandeling met docetaxel 55 mg/m².
- Bij verdere verschijnselen van toxiciteit, of van Graad 4 toxiciteit, staak de docetaxel dosis.

Voor trastuzumab dosisaanpassingen, zie de samenvatting van de productkenmerken van trastuzumab.

In combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil

Indien een episode van febriële neutropenie, verlengde neutropenie of neutropene infectie optreedt ondanks het gebruik van G-CSF, dient de dosis docetaxel verlaagd te worden van 75 naar 60 mg/m². Indien volgende episodes van gecompliceerde neutropenie optreden, dient de dosis docetaxel verlaagd te worden van 60 naar 45 mg/m². In geval van Graad 4 trombocytopenie, dient de dosis docetaxel verlaagd te worden van 75 naar 60 mg/m². Patiënten dienen niet opnieuw behandeld te worden met docetaxel cycli totdat het neutrofielenaantal hersteld is tot > 1.500 cellen/mm³ en het aantal bloedplaatjes hersteld is tot > 100.000 cellen/mm³. Indien deze toxiciteiten aanhouden, dient de behandeling gestaakt te worden (zie rubriek 4.4).

Aanbevolen dosisaanpassingen in geval van gastro-intestinale toxiciteit bij patiënten behandeld met docetaxel in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil (5-FU):

Toxiciteit	Dosisaanpassing
Diarree graad 3	Eerste episode: verlaag de dosis 5-FU met 20% Tweede episode: verlaag de dosis docetaxel met 20%
Diarree graad 4	Eerste episode: verlaag de doses docetaxel en 5-FU met 20% Tweede episode: staak de behandeling
Stomatitis graad 3	Eerste episode: verlaag de dosis 5-FU met 20% Tweede episode: staak alleen de behandeling met 5-FU bij alle volgende cycli Derde episode: verlaag de dosis docetaxel met 20%
Stomatitis graad 4	Eerste episode: staak alleen de behandeling met 5-FU bij alle volgende cycli Tweede episode: verlaag de dosis docetaxel met 20%

Voor dosisaanpassingen van cisplatine en 5-fluorouracil, zie de corresponderende samenvatting van de productkenmerken.

Patiënten die gecompliceerde neutropenie (inclusief verlengde neutropenie, febriële neutropenie of infectie) ontwikkelden tijdens centrale SCCHN studies, werd aanbevolen om G-CSF profylactisch te gebruiken als bescherming tijdens alle volgende cycli (bijv. dag 6-15).

Speciale patiëntengroepen:

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Op basis van farmacokinetische gegevens van 100 mg/m² docetaxel als monotherapie is bij patiënten met zowel transaminasen (ALT en/of AST) hoger dan 1,5 maal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) als met alkalische fosfatase hoger dan 2,5 maal de ULN, de aanbevolen dosering van docetaxel 75 mg/m² (zie rubriek 4.4 en 5.2). Bij patiënten met serumbilirubine > ULN en/of ALT en AST > 3,5 maal de ULN alsmede alkalische fosfatase > 6 maal de ULN, kan geen dosisverlaging worden aanbevolen en dient docetaxel niet te worden gebruikt, tenzij strikt geïndiceerd.

In de centrale klinische studie van patiënten met adenocarcinoom van de maag, behandeld in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil, werden patiënten uitgesloten met ALT en/of AST > 1,5 x ULN geassocieerd met alkalische fosfatase > 2,5 x ULN en bilirubine > 1 x ULN; voor deze patiënten kunnen geen dosisaanpassingen aanbevolen worden en dient docetaxel niet gebruikt te worden, tenzij strikt noodzakelijk. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met verminderde leverfunctie die werden behandeld met docetaxel in combinatie bij de andere indicaties.

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Docefrez in nasofaryngeale carcinomen bij kinderen in de leeftijd van 1 maand tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van Docefrez bij pediatrie patiënten voor de indicaties borstkanker, niet-kleincellige longkanker, prostaatkanker, adenocarcinoom van de maag en hoofd-halskanker, uitgezonderd type II en III minder gedifferentieerde nasofaryngeale carcinomen.

Ouderen

Op basis van populatie-farmacokinetische gegevens zijn er geen specifieke instructies voor het gebruik bij ouderen. In combinatie met capecitabine, wordt bij patiënten van 60 jaar of ouder een reductie van de startdosis van capecitabine tot 75% aanbevolen (zie samenvatting van de productkenmerken van capecitabine).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Docetaxel dient niet te worden gebruikt bij patiënten die bij aanvang van de therapie een neutrofielenaantal van < 1.500 cellen/mm³ hebben.

Docetaxel dient niet gebruikt te worden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen omdat er geen gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Contra-indicaties voor overige middelen zijn ook van toepassing als deze gecombineerd worden met docetaxel.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor borst- en niet-kleincellig longkanker kan premedicatie -bestaande uit een oraal corticosteroid zoals dexamethason 16 mg per dag (b.v. tweemaal daags 8 mg) gedurende 3 dagen, startend één dag voor de docetaxeltoediening- tenzij gecontra-indiceerd, de incidentie en ernst van vochtretentie alsmede de ernst van de overgevoeligheidsreacties verminderen. Voor prostaatkanker bestaat de premedicatie uit oraal dexametason 8 mg, 12 uur, 3 uur en 1 uur voor de docetaxel infusie (zie rubriek 4.2).

Hematologie

Neutropenie is de meest frequent optredende bijwerking van docetaxel. Neutrofiel nadirs worden na een mediane duur van 7 dagen plaats maar dit interval kan korter zijn bij intensief voorbehandelde patiënten. Bij alle patiënten die docetaxel toegediend krijgen, dienen frequente bepalingen van het totale aantal bloedcellen te worden uitgevoerd. Patiënten dienen pas verder te worden behandeld met docetaxel nadat het neutrofielenaantal is hersteld tot ≥ 1.500 cellen/mm³ (zie rubriek 4.2).

In het geval van ernstige neutropenie (< 500 cellen/mm³ gedurende zeven of meer dagen) tijdens een cyclus van de docetaxelbehandeling, wordt aangeraden de dosis van de volgende cycli te verlagen of passende symptomatische maatregelen te nemen (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten behandeld met docetaxel in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil (TCF), traden febrile neutropenie en neutropene infectie minder vaak op bij patiënten die profylactisch G-CSF ontvingen. Patiënten behandeld met TCF dienen profylactisch G-CSF te ontvangen om het risico op gecompliceerde neutropenie (febrile neutropenie, verlengde neutropenie of neutropene infectie) te verminderen. Patiënten die TCF ontvangen, dienen nauwkeurig gemonitord te worden (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Bij patiënten behandeld met docetaxel in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide (TAC), traden febrile neutropenie en/of neutropenische infectie minder vaak op bij patiënten die primaire G-CSF profylaxe ontvingen. Primaire G-CSF profylaxe dient overwogen te worden bij patiënten die een adjuvante behandeling met TAC voor borstkanker krijgen om het risico op gecompliceerde neutropenie (febrile neutropenie, langdurige neutropenie of neutropenische infectie) te verminderen. Patiënten die TAC ontvangen, dienen nauwkeurig gevolgd te worden (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Overgevoeligheidsreacties

Patiënten dienen nauwkeurig te worden geobserveerd op overgevoeligheidsreacties, met name gedurende de eerste en tweede infusie. Overgevoeligheidsreacties kunnen optreden binnen enkele minuten na aanvang van de docetaxelinfusie, dus voorzieningen voor de behandeling van hypotensie en bronchospasmen dienen beschikbaar te zijn. Indien overgevoeligheidsreacties optreden, vereisen lichte symptomen zoals blozen of lokale huidreacties geen onderbreking van de behandeling. Echter,

ernstige reacties zoals ernstige hypotensie, bronchospasme of gegeneraliseerde uitslag/erytheem vereisen onmiddellijke beëindiging van de docetaxelinfusie en passende behandeling. Patiënten die ernstige overgevoeligheidsreacties ontwikkelen, dienen niet opnieuw aan docetaxel te worden blootgesteld.

Huidreacties

Plaatselijk huiderytheem van de extremiteiten (handpalmen en voetzolen) met oedeem, gevolgd door desquamatie is waargenomen. Ernstige symptomen zoals erupties gevolgd door desquamatie, die leiden tot de onderbreking of beëindiging van de docetaxelbehandeling, zijn gemeld (zie rubriek 4.2).

Vochtretentie

Patiënten met ernstige vochtretentie zoals pleurale effusie, pericardiale effusie en ascites dienen nauwkeurig te worden gemonitord.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Bij patiënten behandeld met 100 mg/m² docetaxel monotherapie met serumtransaminasenspiegels (ALT en/of AST) hoger dan 1,5 maal de ULN en gelijktijdig een alkalische fosfatase spiegel hoger dan 2,5 maal de ULN, is er een hoger risico op ontwikkeling van ernstige bijwerkingen zoals toxische dood inclusief sepsis en gastro-intestinale bloedingen die dodelijk kunnen verlopen, febrile neutropenie, infecties, trombocytopenie, stomatitis en asthenie. Daarom is de aanbevolen dosis van docetaxel bij de patiënten met verhoogde leverfunctietestwaarden (LFT's) 75 mg/m² en LFT's dienen te worden bepaald bij aanvang en voor elke cyclus (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met serumbilirubine > ULN en/of ALT en AST > 3,5 maal de ULN en gelijktijdig alkalische fosfatase > 6 maal de ULN, kan geen dosisverlaging worden aanbevolen en dient docetaxel niet te worden gebruikt, tenzij strikt geïndiceerd.

Voor de combinatiebehandeling met cisplatine en 5-fluorouracil van patiënten met adenocarcinoom van de maag sluit de centrale klinische studie patiënten uit met ALT en/of AST > 1,5 x ULN geassocieerd met alkalische fosfatase > 2,5 x ULN en bilirubine > 1 x ULN; voor deze patiënten kunnen geen dosisaanpassingen aanbevolen worden en dient docetaxel niet gebruikt te worden, tenzij strikt noodzakelijk.

Over combinatiebehandeling met docetaxel van patiënten met verminderde leverfunctie zijn geen gegevens beschikbaar bij de andere indicaties.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Er is geen data beschikbaar over patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen die behandeld zijn met docetaxel.

Centraal zenuwstelsel

De ontwikkeling van ernstige perifere neurotoxiciteit vereist een dosisverlaging (zie rubriek 4.2).

Cardiale toxiciteit

Hartfalen werd waargenomen bij patiënten die docetaxel in combinatie met trastuzumab kregen, met name na anthracycline (doxorubicine of epirubicine) bevattende chemotherapie. Dit kan matig tot ernstig zijn en is geassocieerd met overlijden (zie rubriek 4.8).

Indien patiënten kandidaten zijn voor behandeling met docetaxel in combinatie met trastuzumab, dient de hartfunctie beoordeeld te worden vóór de start van de behandeling. De hartfunctie dient verder in de gaten te worden gehouden (bijv. elke 3 maanden) tijdens de behandeling om patiënten te

identificeren die hartfunctiestoornissen kunnen ontwikkelen. Voor meer details, zie de samenvatting van de productkenmerken van trastuzumab.

Overige

Anticonceptieve maatregelen dienen te worden genomen door zowel mannen als vrouwen tijdens de behandeling en door mannen gedurende tenminste 6 maanden na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.6).

Aanvullende waarschuwingen voor gebruik in adjuvante behandeling van borstkanker

Gecomplieerde neutropenie

Bij patiënten met een gecompliceerde neutropenie (verlengde neutropenie, febriele neutropenie of infecties), dient G-CSF en dosisverlaging te worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale reacties

Symptomen zoals beginnende abdominale pijn en gevoeligheid, koorts, diarree, met of zonder neutropenie kunnen vroege symptomen zijn van ernstige gastro-intestinale toxiciteit en dienen direct geëvalueerd en behandeld te worden.

Hartfalen

Patiënten dienen gemonitord te worden op symptomen van hartfalen gedurende de therapie en de follow-up periode.

Leukemie

Bij patiënten die behandeld worden met docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide (TAC), is hematologische follow-up vereist in verband met het risico op vertraagde myelodysplasie of myeloïde leukemie.

Patiënten met 4 of meer positieve klieren

De baten/risico verhouding voor TAC bij patiënten met 4 of meer positieve klieren is niet volledig bepaald bij de interim analyse (zie rubriek 5.1).

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten > 70 jaar met docetaxel in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide.

Van de 333 patiënten die elke 3 weken in een prostaatkanker studie behandeld werden met docetaxel, waren 209 patiënten 65 jaar of ouder en 68 patiënten ouder dan 75 jaar. Bij patiënten die elke 3 weken behandeld werden met docetaxel was de incidentie van gerelateerde nagelveranderingen bij patiënten ouder dan 65 jaar meer dan 10% hoger in vergelijking met jongere patiënten.

De incidentie van gerelateerde koorts, diarree, anorexia en perifeer oedeem was meer dan 10% hoger bij patiënten ouder dan 75 jaar in vergelijking met patiënten jonger dan 65 jaar.

Bij de 300 patiënten (221 patiënten in fase III en 79 patiënten in fase II van de studie) behandeld met docetaxel in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil in de maagkanker studie, waren 74 patiënten 65 jaar of ouder en 4 patiënten 75 jaar of ouder. Ernstige bijwerkingen traden vaker op bij oudere patiënten dan bij jongere patiënten. De incidentie van de volgende bijwerkingen (alle graden) was $\geq 10\%$ hoger bij patiënten die 65 jaar of ouder waren dan bij de jongere patiënten: lethargie, stomatitis, neutropene infectie. Oudere patiënten behandeld met TCF dienen nauwkeurig gemonitord te worden.

Ethanol

Dit geneesmiddel bevat kleine hoeveelheden ethanol (alcohol), minder dan 100 mg per dosis.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Uit *in vitro* studies is gebleken dat het metabolisme van docetaxel kan worden beïnvloed door de gelijktijdige toediening van stoffen die cytochroom P450-3A induceren, remmen of er door gemetaboliseerd worden (en zo het enzym competitief kunnen remmen) zoals cyclosporine,

terfenadine, ketoconazol, erytromycine en troleandomycine. In verband hiermee is voorzichtigheid geboden bij patiënten die gelijktijdig met deze geneesmiddelen behandeld worden aangezien de kans op een significante interactie bestaat.

Docetaxel heeft een sterke eiwitbinding (>95%). Hoewel de mogelijke *in vivo* interactie van docetaxel met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet formeel is onderzocht, bleken *in vitro* interactie met sterk eiwitgebonden stoffen zoals erytromycine, difenhydramine, propranolol, propafenon, fenytoïne, salicylaat, sulfamethoxazol en natriumvalproaat geen invloed te hebben op de eiwitbinding van docetaxel. Ook heeft dexamethason geen invloed op de eiwitbinding van docetaxel. Docetaxel beïnvloedt de eiwitbinding van digitoxine niet.

De farmacokinetiek van docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide werden niet beïnvloed door gelijktijdige toediening. Beperkte data afkomstig van één enkele ongecontroleerde studie suggereerde een interactie tussen docetaxel en carboplatine. In combinatie met docetaxel was de klaring van carboplatine ongeveer 50% hoger dan eerder gerapporteerde waarden bij carboplatine monotherapie.

De farmacokinetiek van docetaxel in de aanwezigheid van prednison is bestudeerd bij patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker. Docetaxel wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en van prednison is bekend dat het inductie geeft van CYP3A4. Er werd geen statistisch significant effect van prednison op de farmacokinetiek van docetaxel gezien.

Docetaxel dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten die gelijktijdig krachtige CYP3A4-remmers ontvangen (bijvoorbeeld proteaseremmers zoals ritonavir en azol antimycotica zoals ketoconazol of itraconazol). Een interactieonderzoek bij patiënten die ketoconazol en docetaxel ontvingen, heeft aangetoond dat de klaring van docetaxel voor de helft verminderd was door ketoconazol, waarschijnlijk omdat CYP3A4 een belangrijke (en enige) route is in het metabolisme van docetaxel. Zelfs bij lagere doseringen kan een verminderde tolerantie van docetaxel optreden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van docetaxel bij zwangere vrouwen. Gebleken is dat docetaxel bij konijnen en ratten zowel embryo- als foetotoxisch is en dat bij ratten de vruchtbaarheid vermindert. Zoals bij andere cytotoxische geneesmiddelen, kan docetaxel schade aan de foetus toebrengen wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Daarom dient docetaxel niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij duidelijk aangegeven.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/anticonceptie

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd bij wie docetaxel wordt toegediend, moet worden geadviseerd niet zwanger te worden en direct de behandelend arts te waarschuwen in het geval dit toch gebeurt.

Een effectieve anticonceptiemethode moet worden gebruikt tijdens de behandeling.

In niet-klinische onderzoeken vertoonde docetaxel genotoxische effecten en kan het de mannelijke vruchtbaarheid aantasten (zie rubriek 5.3).

Daarom wordt mannen die worden behandeld met docetaxel, aangeraden geen kind te verwekken tijdens en tot en met 6 maanden na de behandeling en advies te vragen over het bewaren van zaadcellen voorafgaand aan de behandeling.

Borstvoeding

Docetaxel is een lipofiele stof maar het is niet bekend of het bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom dient, gezien de kans op bijwerkingen bij zuigelingen, geen borstvoeding te worden gegeven gedurende de behandeling met docetaxel.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die worden beschouwd als mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan de toediening van docetaxel, zijn verkregen uit:

- 1312 en 121 patiënten die werden behandeld met respectievelijk 100 mg/m² en 75 mg/m² docetaxel als monotherapie.
- 258 patiënten die docetaxel kregen in combinatie met doxorubicine.
- 406 patiënten die docetaxel kregen in combinatie met cisplatine.
- 92 patiënten die behandeld werden met docetaxel in combinatie met trastuzumab.
- 255 patiënten die docetaxel kregen in combinatie met capecitabine.
- 322 patiënten die docetaxel kregen in combinatie met prednison of prednisolon (klinisch relevante, behandelingsgerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven).
- 1276 patiënten (respectievelijk 744 en 532 in TAX 316 en GEICAM 9805) die docetaxel kregen in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide (klinisch-relevante behandelingsgerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven).
- 300 patiënten met adenocarcinoom van de maag (221 patiënten in fase III van de studie en 79 patiënten in fase II) die docetaxel kregen in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil (klinisch relevante, behandelingsgerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven)
- 174 en 251 hoofd-halskankerpatiënten die docetaxel kregen in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil (klinisch relevante, behandelingsgerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven).

Deze bijwerkingen zijn beschreven volgens de NCI Common Toxicity Criteria (graad 3 = G3; graad 3-4 = G3/4; graad 4 = G4) en de COSTART en MedDRA terminologie. De aanduiding van de frequentie is als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De meest frequent optredende bijwerkingen van docetaxel alleen zijn neutropenie (die reversibel en niet-cumulatief was; de mediane dag tot aan de nadir was 7 dagen en de mediane duur van ernstige neutropenie (< 500 cellen/mm³) was 7 dagen), anemie, alopecia, misselijkheid, braken, stomatitis, diarree en asthenie. De ernst van de bijwerkingen van docetaxel kan verhoogd zijn wanneer docetaxel in combinatie met andere chemotherapeutische middelen wordt gegeven.

Voor de combinatie met trastuzumab zijn bijwerkingen (alle graden) met een frequentie van $\geq 10\%$ weergegeven. Er was een toename van bijwerkingen (40% vs 31%) en Graad 4 bijwerkingen (34% vs 23%) in de trastuzumab combinatietherapie-arm vergeleken met docetaxel monotherapie.

Voor de combinatie met capecitabine, worden de meest voorkomende, behandelingsgerelateerde bijwerkingen ($\geq 5\%$) weergegeven zoals gemeld in een fase III studie bij borstkankerpatiënten, bij wie de behandeling met een anthracyclinederivaat faalde (zie samenvatting van de productkenmerken van capecitabine).

De volgende bijwerkingen zijn vaak gerapporteerd met docetaxel:

Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoeligheidsreacties zijn in het algemeen opgetreden binnen enkele minuten na aanvang van de infusie met docetaxel en waren meestal licht tot matig. De meest frequent gemelde symptomen waren blozen, uitslag met of zonder pruritis, pijn op de borst, rugpijn, dyspneu en koorts of rillingen. Ernstige reacties werden gekenmerkt door hypotensie en/of bronchospasme of gegeneraliseerde uitslag/erytheem (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

Ontwikkeling van ernstige perifere neurotoxiciteit vereist een dosisverlaging (zie rubriek 4.2 en 4.4). Lichte tot matige neurosensorische verschijnselen worden gekarakteriseerd door paresthesie, dysesthesie of (brandende) pijn. Neuromotorische voorvallen worden voornamelijk gekarakteriseerd door zwakte.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Reversibele huidreacties zijn waargenomen en werden in het algemeen als licht tot matig beschouwd. Reacties werden gekenmerkt door uitslag inclusief lokale erupties voornamelijk op de voeten en handen (inclusief ernstig hand-voetsyndroom), maar ook op de armen, gezicht of borstkas, en gaan vaak samen met pruritis. Over het algemeen traden erupties op binnen een week na infusie met docetaxel. Ernstige symptomen zoals erupties die werden gevolgd door desquamatie, die zelden leidden tot onderbreking of stopzetten van de behandeling met docetaxel, zijn minder frequent gemeld (zie rubriek 4.2 en 4.4). Ernstige aandoeningen van de nagel worden gekenmerkt door hypo- of hyperpigmentatie en soms pijn en onycholyse.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Reacties op de plaats van infusie waren in het algemeen mild en bestonden uit hyperpigmentatie, ontsteking, rode of droge huid, flebitis of extravasatie en zwelling van de vene. Vochtretentie inclusief bijwerkingen zoals perifeer oedeem en minder frequent pleurale effusie, pericardiale effusie, ascites en gewichtstoename is gerapporteerd. Het perifeer oedeem begint meestal bij de lage extremiteiten en kan gegeneraliseerd worden met een gewichtstoename van 3 kg of meer. Vochtretentie is cumulatief in incidentie en ernst (zie rubriek 4.4).

Docetaxel 100 mg/ m² single agent

MedDRA-systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties (G3/4: 5,7%; inclusief sepsis en pneumonie, fataal in 1,7%)	Infectie gerelateerd aan G4 neutropenie (G3/4: 4,6%)	
Bloed- en Lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G4: 76,4%); Anemie (G3/4: 8,9%); Febriële neutropenie	Trombocytopenie (G4: 0,2%)	
Immuunsysteemaandoeningen	Hypersensitiviteit (G3/4: 5,3%)		
Voedings- en Stofwisselingsstoornissen	Anorexia		
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere sensorische neuropathie (G3: 4,1%); Perifere motorische neuropathie (G3/4: 4%); Dysgeusie (ernstig 0,07%)		
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 0,7%)	Hartfalen
Bloedvataandoeningen		Hypotensie; Hypertensie; Hemorragie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu (ernstig 2,7%)		
Maagdarmstelselaandoeningen	Stomatitis (G3/4: 5,3%); Diarree (G3/4: 4%); Misselijkheid (G3/4: 4%); Braken (G3/4: 3%)	Constipatie (ernstig 0,2%); Buikpijn (ernstig 1%); Gastro-intestinale hemorragie (ernstig 0,3%)	Oesofagitis (ernstig: 0,4%)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Huidreactie (G3/4: 5,9%); Nagelaandoeningen (ernstig 2,6%)		
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaan- doeningen	Myalgie (ernstig 1,4%)	Artralgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Vochtretentie (ernstig: 6,5%) Asthenie (ernstig 11,2%); Pijn	Reactie op de infusieplaats; Pijn op de borst niet gerelateerd aan het hart (ernstig 0,4%)	
Onderzoeken		G3/4: verhoogd bloed bilirubine (< 5%); G3/4 verhoogd bloed alkaline fosfatase (< 4%); G3/4 verhoogd AST	

		($< 3\%$); G3/4 verhoogd ALT ($< 2\%$)	
--	--	--	--

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: bloedingen gerelateerd aan graad 3/4 trombocytopenie.

Zenuwstelselaandoeningen

Van 35,3% van de patiënten die neurotoxiciteit ontwikkelden na monotherapie met docetaxel 100 mg/m², zijn gegevens beschikbaar over het herstel ervan. De verschijnselen waren spontaan reversibel binnen 3 maanden.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden: een geval van niet reversibele alopecia aan het einde van de studie. 73% van de huidreacties waren reversibel binnen 21 dagen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

De mediane cumulatieve dosis totdat de behandeling werd onderbroken, was meer dan 1.000 mg/m² en de mediane tijd die nodig was voor herstel van de vochtretentie was 16,4 weken (variërend van 0 tot 42 weken). Het optreden van matige en ernstige retentie wordt vertraagd (mediane cumulatieve dosis: 818,9 mg/m²) bij patiënten met premedicatie in vergelijking met patiënten zonder premedicatie (mediane cumulatieve dosis: 489,7 mg/m²). Echter, het is gemeld bij sommige patiënten tijdens de eerste behandelcycli.

Docetaxel 75 mg/m² single agent

MedDRA-systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties (G3/4: 5%)	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G4: 54,2%); Anemie (G3/4: 10,8%); Trombocytopenie (G4: 1,7%)	Febriele neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen		Hypersensitiviteit (niet ernstig)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia	
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere sensorische neuropathie (G3/4: 0,8%)	Perifere motorische neuropathie (G3/4: 2,5%)
Hartaandoeningen		Aritmie (niet ernstig)
Bloedvataandoeningen		Hypotensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 3,3%); Stomatitis (G3/4: 1,7%); Braken (G3/4: 0,8%); Diarree (G3/4: 1,7%)	Constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Huidreactie (G3/4: 0,8%)	Nagelaandoeningen (ernstig 0,8%)
Skeletspierstelsel-, bindweefsel-, en botaandoeningen		Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (ernstig 12,4%); Vochtretentie (ernstig 0,8%); Pijn	
Onderzoeken		G3/4 verhoogd bloedbilirubine (< 2%)

Docetaxel 75 mg/m² in combinatie met doxorubicine

MedDRA-systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 7,8%)		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie (G4: 91,7%); Anemie (G3/4: 9,4%); Febriele neutropenie; Trombocytopenie (G4: 0,8%)		
Immunsysteemaandoeningen		Hypersensitiviteit (G3/4: 1,2%)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexia	
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere sensorische neuropathie (G3: 0,4%)	Perifere motorische neuropathie (G3/4: 0,4%)	
Hartaandoeningen		Hartfalen; Aritmie (niet ernstig)	
Bloedvataandoeningen			Hypotensie
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 5%); Stomatitis (G3/4: 7,8%); Diarree (G3/4: 6,2%); Braken (G3/4: 5%); Constipatie		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Nagelaandoeningen (ernstig 0,4%); Huidreactie (niet ernstig)		
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen		Myalgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (ernstig 8,1%); Vochtretentie (ernstig 1,2%); Pijn	Reactie op de infusieplaats	
Onderzoeken		G3/4 verhoogd bloed bilirubine (< 2,5%); G3/4 verhoogd bloed alkaline fosfatase (< 2,5%)	G3/4 verhoogd AST (< 1%); G3/4 verhoogd ALT (< 1%)

Docetaxel 75 mg/m² in combinatie met cisplatine

MedDRA-systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 5,7%)		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie (G4: 51,5%); Anemie (G3/4: 6,9%); Trombocytopenie (G4: 0,5%)	Febriele neutropenie	
Immuunsysteem-aandoeningen	Hypersensitiviteit (G3/4: 2,5%)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Perifere sensorische neuropathie (G3: 3,7%); Perifere motorische neuropathie (G3/4: 2%)		
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 0,7%)	Hartfalen
Bloedvataandoeningen		Hypotensie (G3/4: 0,7%)	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 9,6%); Braken (G3/4: 7,6%); Diarree (G3/4: 6,4%); Stomatitis (G3/4: 2%)	Constipatie	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Nagelaandoeningen (ernstig 0,7%); Huidreactie (G3/4: 0,2%)		
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen	Myalgie (ernstig 0,5%)		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (ernstig 9,9%); Vochtretentie (ernstig 0,7%); Koorts (G3/4: 1,2%)	Reactie op de infusieplaats; Pijn	
Onderzoeken		G3/4 verhoogd bloed bilirubine (2,1%); G3/4 verhoogd ALT (1,3%)	G3/4 verhoogd AST (0,5%); G3/4 verhoogd bloed alkaline fosfatase (0,3%)

Docetaxel 100 mg/m² in combinatie met trastuzumab

MedDRA-systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G3/4: 32%); Febriele neutropenie (inclusief neutropenie gerelateerd aan koorts en antibiotica gebruik) of neutropene sepsis	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia	
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen	Paresthesie; Hoofdpijn; Dysgeusie; Hypesthesie	
Oogaandoeningen	Toegenomen traanafscheiding; Conjunctivitis	
Hartaandoeningen		Hartfalen
Bloedvataandoeningen	Lymfoedeem	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis; Pijn in strottenhoofd/keel; Neus/keelontsteking; dyspneu; Hoesten; Rinorroe	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid; Diarree; Braken; Constipatie; Stomatitis; Dyspepsie; Buikpijn	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Erytheem; Uitslag; Nagelaandoeningen	
Skeletspierstelsel-, Bindweefsel- en botaandoeningen	Myalgie; Artralgie; Pijn in de extremiteiten; Botpijn; Rugpijn	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Astenie; Perifeer oedeem; Pyrexie; Moeheid; Ontsteking van de slijmvliezen; Pijn; Griepverschijnselen; Pijn op de borst; Koude rillingen	Lethargie
Onderzoeken	Gewichtstoename	

Hartaandoeningen

Symptomatisch hartfalen werd gezien in 2,2% van de patiënten die docetaxel en trastuzumab kregen t.o.v. 0% van de patiënten die enkel docetaxel kregen. In de docetaxel plus trastuzumab arm had 64% van de patiënten eerder anthracycline als adjuvante therapie gekregen t.o.v. 55% in de docetaxel arm.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: Hematologische toxiciteit was verhoogd bij patiënten die trastuzumab en docetaxel kregen t.o.v. docetaxel alleen (32% graad 3/4 neutropenie versus 22%, op basis van de NCI-CTC criteria). Echter, dit kan een onderschatting zijn, omdat het bekend is dat een dosis van 100 mg/m² docetaxel alleen resulteert in neutropenie in 97% van de patiënten, waarvan 76% graad 4, gebaseerd op nadir bloedtellingen. De incidentie van febriele neutropenie/neutropene sepsis was eveneens verhoogd bij patiënten die trastuzumab en docetaxel kregen (23% versus 17% bij patiënten die docetaxel als monotherapie kregen).

Docetaxel 75 mg/ m² in combinatie met capecitabine

MedDRA-systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen		Orale candidiasis (G3/4: < 1%)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G3/4: 63%); Anemie (G3/4: 10%)	Trombocytopenie (G3/4: 3%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 1%); Verminderde eetlust	Dehydratie (G3/4: 2%)
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie (G3/4: < 1%); Paresthesie (G3/4: < 1%)	Duizeligheid; Hoofdpijn (G3/4: < 1%); Perifere neuropathie
Oogaandoeningen	Toegenomen traanafscheiding	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Faryngolaryngeale pijn (G3/4: 2%)	Dyspneu (G3/4: 1%); Hoesten (G3/4: < 1%); Epistaxis (G3/4: < 1%)
Maagdarmstelselaandoeningen	Stomatitis (G3/4: 18%); Diarree (G3/4: 14%); Misselijkheid (G3/4: 6%); Braken (G3/4: 4%); Constipatie (G3/4: 1%); Buikpijn (G3/4: 2%); Dyspepsie	Pijn in de bovenbuik; Droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hand-voetsyndroom (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Nagelaandoeningen (G3/4: 2%)	Dermatitis; Erythemateuze uitslag (G3/4: < 1%); Nagelverkleuring; Onycholyse (G3/4: 1%)
Skeletspierstelsel-, Bindweefsel- en botaandoeningen	Myalgie (G3/4: 2%); Artralgie (G3/4: 1%)	Pijn in de extremiteiten (G3/4: < 1%); Rugpijn (G3/4: 1%);
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (G3/4: 3%); Pyrexie (G3/4: 1%); Moeheid/zwakte (G3/4: 5%); Perifeer oedeem (G3/4: 1%)	Lethargie; Pijn
Onderzoeken		Gewichtsverlies; G3/4 verhoogd bloed bilirubine (9%)

Docetaxel 75 mg/ m² in combinatie met prednison of prednisolon

MedDRA-systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 3,3%)	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G3/4: 32%); Anemie (G3/4: 4,9%)	Trombocytopenie (G3/4: 0,6%); Febriele neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen		Hypersensitiviteit (G3/4: 0,6%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere sensorische neuropathie (G3/4: 1,2%);Dysgeusie (G3/4: 0%)	Perifere motorische neuropathie (G3/4: 0%)
Oogaandoeningen		Toegenomen traanafscheiding (G3/4: 0,6%)
Hartaandoeningen		Afname linker ventrikelfunctie (G3/4: 0,3%)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspneu (G3/4: 0,6%); Hoesten (G3/4: 0%)
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 2,4%); Diarree (G3/4: 1,2%); Stomatitis/faryngitis (G3/4: 0,9%); Braken (G3/4: 1,2%)	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Nagelaandoeningen (niet ernstig)	Exfoliatieve uitslag (G3/4: 0,3%)
Skeletspierstelsel-, Bindweefsel- en botaandoeningen		Artralgie (G3/4: 0,3%); Myalgie (G3/4: 0,3%)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid (G3/4: 3,9%); Vochtretentie (ernstig 0,6%)	

Adjuvante behandeling met Docefrez 75 mg/m² in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide in patiënten met klierpositieve (TAX 316) en kliernegatieve (GEICAM 9805) borstkanker – gepoolde gegevens

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 2,4%); Neutropene infectie (G3/4: 2,7%)		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie (G3/4: 3%); Neutropenie (G3/4: 59,2%); Trombocytopenie (G3/4: 1,6%); Febriele neutropenie (G3/4: n.v.t.)		
Immuunsysteemaandoeningen		Hypersensitiviteit (G3/4: 0,6%)	

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie (G3/4: 0,6%); Perifeer sensorische neuropathie (G3/4: <0,1%)	Perifeer motorische neuropathie (G3/4: 0%)	Syncope (G3/4: 0%); Neurotoxiciteit (G3/4:0%); Somnolentie (G3/4: 0%)
Oogaandoeningen	Conjunctivitis (G3/4: <0,1%)	Verhoogde traanafscheiding (G3/4:<0,1%);	
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 0,2%)	
Bloedvataandoeningen	Opvlieger/blozen (G3/4:0,5%)	Hypotensie (G3/4:0%); Flebitis (G3/4: 0%)	Lymfoedeem (G3/4:0%)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoesten (G3/4: 0%)	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 5,0%); Stomatitis (G3/4: 6,0%); Braken(G3/4: 4,2%); Diarree (G3/4: 3,4%); Constipatie (G3/4: 0,5%)	Buikpijn (G3/4: 0,4%)	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia (G3/4:<0,1%); Huidaandoening (G3/4:0,6%); Nagelaandoeningen (G3/4: 0,4%)		
Skeletspierstelselen bindweefselstoornissen	Myalgie (G3/4: 0,7%); Artralgie (G3/4: 0,2%)		
Voortplantingsstelselen borstaandoeningen	Amenorroe (G3/4: n.v.t.)		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (G3/4:10,0%); Koorts (G3/4: n.v.t.); Perifeer oedeem (G3/4:0,2%)		
Onderzoeken		Gewichtstoename G3/4:0%); Gewichtsafname (G3/4:0,2%)	

Zenuwstelselaandoeningen

Perifeer sensorische neuropathie bleef aanhouden tijdens de follow-up bij 12 van de 83 patiënten met perifeer sensorische neuropathie aan het einde van de chemotherapie.

Hartaandoeningen

Congestief hartfalen (CFH) is gerapporteerd bij 18 van de 1276 patiënten tijdens de follow-up periode. In de klierpositieve studie (TAX 316) overleed één patiënt in elke arm als gevolg van hartfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Alopecia bleef aanhouden tijdens de follow-up bij 25 van de 736 patiënten met alopecia aan het einde van de chemotherapie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Amenorroe bleef aanhouden tijdens de follow-up bij 140 van de 251 patiënten met amenorroe aan het einde van de chemotherapie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Perifeer oedeem bleef aanhouden tijdens de follow-up periode bij 18 van de 112 patiënten met perifeer oedeem aan het einde van de chemotherapie in de TAX 316 studie, terwijl lymfoedeem bleef aanhouden bij 4 van de 5 patiënten met lymfoedeem aan het einde van de chemotherapie in de GEICAM 9805 studie.

Acute leukemie / Myelodysplastisch syndroom

Bij de mediane follow-up periode van 77 maanden trad acute leukemie op bij 1 van 532 (0,2%) patiënten die docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide ontvingen in de GEICAM 9805 studie. Er werden geen gevallen gerapporteerd bij patiënten die fluoro-uracil, doxorubicine en cyclofosfamide ontvingen. Geen enkele patiënt werd gediagnosticeerd met myelodysplastisch syndroom in beide behandelgroepen.

Onderstaande tabel toont aan dat de incidentie van Graad 4 neutropenie, febriele neutropenie en neutropenische infectie was verlaagd bij patiënten die primaire G-CSF profylaxe ontvingen nadat dit verplicht werd in de TAC-arm – GEICAM studie.

Neutropenische complicaties bij patiënten die TAC ontvingen met of zonder primaire G-CSF profylaxe (GEICAM 9805)

	Zonder primaire G-CSF profylaxe (n = 111) n (%)	Met primaire G-CSF profylaxe (n = 421) n (%)
Neutropenie (Graad 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
Febriele neutropenie	28 (25.2)	23 (5.5)
Neutropenische infectie	14 (12.6)	21 (5.0)
Neutropenische infectie (Graad 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

Docetaxel 75 mg/m² in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil voor adenocarcinoom van de maag

MedDRA-systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Neutropene infectie; Infectie (G3/4: 11,7%)	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie (G3/4: 20,9%); Neutropenie (G3/4: 83,2%); Trombocytopenie (G3/4: 8,8%); Febriële neutropenie	
Immuunsysteemaandoeningen	Hypersensitiviteit (G3/4: 1,7)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere sensorische neuropathie (G3/4: 8,7%)	Duizeligheid (G3/4: 2,3%); Perifere motorische neuropathie (G3/4: 1,3%)
Oogaandoeningen		Toegenomen traanafscheiding (G3/4: 0%)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Verslechterd gehoor (G3/4: 0%)
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 1,0%).
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree (G3/4: 19,7%); Misselijkheid (G3/4: 16%); Stomatitis (G3/4: 23,7%); Braken (G3/4: 14,3%)	Constipatie (G3/4: 1,0 %); Gastro-intestinale pijn (G3/4: 1,0%); Oesofagitis/dysfagie/odynofagie (G3/4: 0,7%)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia (G3/4: 4,0%)	Uitslag, met pruritus (G3/4: 0,7%); Nagelaandoeningen (G3/4: 0,7%); Afschilfering van de huid (G3/4: 0%)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Lethargie (G3/4: 19,0%); Koorts (G3/4: 2,3%); Vochttretentie (ernstig/levensbedreigend: 1%)	

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Febriële neutropenie and neutropene infectie traden op in respectievelijk 17,2% en 13,5% van de patiënten, ongeacht het gebruik van G-CSF. G-CSF werd gebruikt als secundaire profylaxe in 19,3% van de patiënten (10,7% van de cycli). Febriële neutropenie and neutropene infectie traden op in respectievelijk 12,1% en 3,4% van de patiënten die profylactisch G-CSF toegediend kregen, in 15,6% en 12,9% van de patiënten zonder profylactisch G-CSF (zie rubriek 4.2).

Docetaxel 75 mg/m² in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil voor hoofd-halskanker

- Inductie chemotherapie gevolgd door radiotherapie (TAX 323)

MedDRA-systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 6,3%); Neutropene infectie		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Kankerpijn (G3/4: 0,6%)	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie (G3/4: 76,3%); Anemie (G3/4: 9,2%); Trombocytopenie (G3/4: 5,2%)	Febriele neutropenie	
Immuunsysteem-aandoeningen		Hypersensitiviteit (niet ernstig)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Dysgeusie/Parosmie; Perifere sensorische neuropathie (G3/4: 0,6%)	Duizeligheid	
Oogaandoeningen		Toegenomen traanafscheiding; Conjunctivitis	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Verslechterd gehoor	
Hartaandoeningen		Myocard ischemie (G3/4: 1,7%);	Aritmie (G3/4: 0,6%)
Bloedvataandoeningen		Stoornis aan de aders (G3/4: 0,6%)	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 0,6%); Stomatitis (G3/4: 4,0%); Diarree (G3/4: 2,9%); Braken (G3/4: 0,6%)	Constipatie; Oesofagitis/dysfagie/ odynofagie (G3/4: 0,6%); Buikpijn; Dyspepsie; Gastro-intestinale bloedingen (G3/4: 0,6%)	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Uitslag met jeuk; Droge huid; Afschilfering van de huid (G3/4: 0,6%)	
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen		Myalgie (G3/4: 0,6%)	

MedDRA Systeem Orgaan Klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Lethargie (G3/4: 3,4%); Pyrexie (G3/4: 0,6%); Vochtretentie; Oedeem		
Onderzoeken		Gewichtstoename	

- Inductie chemotherapie gevolgd door chemoradiotherapie (TAX 324)

MedDRA-systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 3,6%)	Neutropene infectie	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Kankerpijn (G3/4: 1,2%)	
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Neutropenie (G3/4: 83,5%); Anemie (G3/4: 12,4%); Trombocytopenie (G3/4: 4,0%) Febriele neutropenie		
Immuunsysteem- aandoeningen			Hypersensitiviteit
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Zenuwstelsel- aandoeningen	Dysgeusie/Parosmie (G3/4: 0,4%); Perifere sensorische neuropathie (G3/4: 1,2%)	Duizeligheid (G3/4: 2,0%); Perifere motorische neuropathie (G3/4: 0,4%)	
Oogaandoeningen		Verhoogde traanafscheiding	Conjunctivitis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Verslechterd gehoor (G3/4: 1,2%)		
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 2,0%)	
Bloedvataandoeningen			Stoornis aan de aders
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 13,9%); Stomatitis (G3/4: 20,7%); Braken (G3/4: 8,4%); Diarree (G3/4: 6,8%); Oesofagitis/dysfagie/ odynofagie (G3/4:	Dyspepsie (G3/4: 0,8%); Buikpijn (G3/4: 1,2%); Gastro-intestinale bloedingen (G3/4: 0,4%)	

	12,0%); Constipatie (G3/4 : 0,4%)		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia (G3/4: 4,0%); Uitslag met jeuk	Droge huid; Afschilfering	
Skeletspierstelsel- ,bindweefsel- en botaandoeningen		Myalgie (G3/4: 0,4%)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Lethargie (G3/4: 4,0%); Pyrexie (G3/4: 3,6%); Vochtretentie (G3/4: 1,2%); Oedeem (G3/4: 1,2%)		
Onderzoeken	Gewichtsafname		Gewichtstoename

Post-marketing ervaringen

Neoplasmata, benigne en maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Zeer zelden zijn gevallen van acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom gerapporteerd wanneer docetaxel gebruikt wordt in combinatie met andere chemotherapeutische middelen en/of bestraling.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Beenmerg suppressie en andere hematologische bijwerkingen zijn gemeld. Gedissemineerde intravasculaire coagulatie (DIC), vaak in combinatie met sepsis of multi-orgaanfalen, is gerapporteerd.

Immuunsysteemaandoeningen

Enkele gevallen van anafylactische shock, soms fataal, zijn gerapporteerd.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeldzame gevallen van convulsie of tijdelijk verlies van bewustzijn zijn waargenomen bij de toediening van docetaxel. Deze reacties treden soms op tijdens de infusie van het geneesmiddel.

Oogaandoeningen

Zeer zeldzame gevallen van visusstoornissen (flikkeringen, lichtflitsen, scotomata), doorgaans optredend gedurende infusie van het geneesmiddel en geassocieerd met overgevoelighedsreacties, zijn gemeld. Deze waren reversibel na staken van het infuus. Traanafscheiding met of zonder conjunctivitis en gevallen van obstructie van het traankanaal, die leiden tot excessieve tranenvloed, zijn zelden gemeld.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden zijn gevallen van ototoxiciteit, gehoorstoornissen en/of gehoorverlies gerapporteerd.

Hartaandoeningen

Bij uitzondering zijn gevallen van myocardinfarct gemeld.

Bloedvataandoeningen

Veneuze trombo-embolie is een enkele keer gerapporteerd.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Acute respiratory distress syndrome, interstitiële pneumonie en pulmonaire fibrose zijn zelden gemeld. Zelden zijn gevallen van radiatie pneumonitis gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig radiotherapie ondergaan.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zelden optredende dehydratie als gevolg van gastro-intestinale verschijnselen, maagdarmperforatie, ischemische colitis en neutropene enterocolitis zijn gemeld. Zeldzame gevallen van ileus en darmobstructie zijn gemeld.

Hepatobiliaire aandoeningen

Zeer zelden zijn gevallen gemeld van hepatitis, soms met dodelijke afloop voornamelijk bij patiënten met reeds aanwezige leveraandoeningen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zeldzame gevallen van cutane lupus erythematosus en bulleuze erupties zoals erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn met docetaxel gemeld. In sommige gevallen hebben andere bijkomende factoren mogelijk bijgedragen aan de ontwikkeling van deze effecten. Scleroderma-achtige veranderingen, gewoonlijk voorafgegaan door perifeer lymfoedeem, zijn gerapporteerd bij het behandelen met docetaxel.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Verschijnselen van "radiation recall" zijn zelden gemeld. Vochtretentie ging niet gepaard met acute episodische oligurie of hypotensie. Dehydratie en longoedeem zijn zelden gemeld.

4.9 Overdosering

Er zijn enkele gevallen van overdosering gerapporteerd. Er is geen antidotum bekend in geval van overdosering met docetaxel. In geval van overdosering dient de patiënt op een speciale afdeling te worden verpleegd onder nauwlettende controle van de vitale functies. In geval van overdosering kan verergering van de bijwerkingen verwacht worden. De primair te verwachten complicaties van overdosering zijn beenmergdepressie, perifere neurotoxiciteit en mucositis. De patiënten dienen zo snel mogelijk therapeutisch G-CSF te ontvangen na ontdekking van de overdosering. Andere passende symptomatische maatregelen dienen, zo nodig, te worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Taxanes, ATC-code: L01CD 02

Preklinische gegevens

Docetaxel is een antineoplastische stof die de opbouw van stabiele microtubuli uit tubuline bevordert en hun afbraak remt, hetgeen leidt tot een duidelijke afname van vrij tubuline. De binding van docetaxel aan microtubuli verandert het aantal protofilamenten niet.

In vitro is aangetoond dat docetaxel het microtubuli-netwerk in cellen verstoort wat essentieel is voor de vitale cellulaire functies tijdens de mitose en de interfase.

In vitro bleek docetaxel cytotoxisch te zijn voor verschillende muriene en humane tumorcellijnen en voor chirurgisch verkregen humane tumorcellen in een klonogene assay. Docetaxel bereikt hoge intracellulaire concentraties met een lange verblijfstijd in de cel. Docetaxel bleek tevens actief te zijn

op sommige maar niet alle cellijnen die het p-glycoproteïne, welke gecodeerd wordt door het "multidrug resistance" gen, tot overexpressie brengen. *In-vivo* is docetaxel onafhankelijk van het behandelingschema en heeft een breed spectrum van experimentele antitumoractiviteit tegen geïnfiltreerde murine en getransplanteerde humane tumoren.

Klinische gegevens

Borstkanker

Docetaxel in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide; adjuvante therapie

Patiënten met operabele klierpositieve borstkanker (TAX 316)

Gegevens van een multicenter open label gerandomiseerde trial ondersteunen het gebruik van docetaxel voor de adjuvante behandeling van patiënten met operabele, klierpositieve borstkanker en KPS \geq 80%, met een leeftijd tussen de 18 en 70 jaar. Na indeling op basis van het aantal positieve lymfeklieren (1-3, 4+), werden 1491 patiënten gerandomiseerd om behandeld te worden met of docetaxel 75mg/m², toegediend 1 uur na doxorubicine 50 mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² (TAC arm) of doxorubicine 50 mg/m² gevolgd door fluorouracil 500 mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² (FAC arm). Beide regimes werden elke drie weken toegediend gedurende 6 cycli. Docetaxel werd toegediend als een 1-uursinfuus, alle andere geneesmiddelen werden gegeven als een intraveneuze bolus op dag 1. G-CSF werd toegediend als secundaire profylaxe aan patiënten die gecompliceerde neutropenie (febriele neutropenie, verlengde neutropenie of infecties) ontwikkelden. Patiënten in de TAC arm kregen profylactisch antibiotica met ciprofloxacine 500 mg 2 maal daags, gedurende 10 dagen op dag 5 van elke cyclus, of een equivalent hiervan. In beide armen kregen patiënten met positieve oestrogeen- en/of progesterone receptoren tamoxifen 20 mg dagelijks gedurende 5 jaar. Adjuvante bestraling werd voorgeschreven overeenkomstig de richtlijnen van de deelnemende centra en werd gegeven aan 69% van de patiënten in de TAC arm en 72% in de FAC arm. Een interim analyse werd uitgevoerd met een mediane follow-up periode van 55 maanden. De TAC arm vertoonde een significant langere ziektevrije overleving in vergelijking met de FAC arm. De incidentie van relapsen na 5 jaar was minder bij patiënten die TAC kregen dan bij die FAC kregen (respectievelijk 25% versus 32%), dat wil zeggen een absolute risico reductie van 7% (p=0,001). Overall survival na 5 jaar was eveneens verhoogd in TAC in vergelijking met FAC (respectievelijk 87% versus 81%); een absolute reductie van de sterftekans van 6% (p=0,008). TAC-behandelde patiëntsubgroepen volgens vooraf gedefinieerde belangrijke prognosefactoren werden geanalyseerd:

Patiënt subgroep	Aantal patiënten	Ziektevrije overleving			Totale overleving		
		Hazard ratio*	95% CI	p=	Hazard ratio*	95% CI	p=
Aantal positieve klieren							
Totaal	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

* Een Hazard Ratio van minder dan 1 geeft aan dat TAC een langere ziektevrije overleving en totale overleving heeft t.o.v. FAC

Het gunstige effect van TAC werd niet bewezen bij patiënten met 4 of meer positieve klieren (37% van de populatie) tijdens de interimanalyse. Het effect schijnt hier minder te zijn dan bij patiënten met 1-3 positieve klieren. De baten/risico verhouding was niet volledig bepaald bij patiënten met 4 of meer positieve klieren tijdens deze analysefase.

Patiënten met operabele kliernegatieve borstkanker die geschikt zijn voor chemotherapie (GEICAM

9805)

Gegevens van een multicenter open label gerandomiseerde studie ondersteunen het gebruik van docetaxel voor de adjuvante behandeling van patiënten met operabele kliernegatieve borstkanker die geschikt zijn voor chemotherapie. 1060 patiënten werden gerandomiseerd om behandeld te worden met óf docetaxel 75 mg/m² toegediend 1 uur na doxorubicine 50 mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² (539 patiënten in de TAC-arm), óf doxorubicine 50 mg/m² gevolgd door fluoro-uracil 500 mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² (521 patiënten in de FAC-arm), als adjuvante behandeling van operabele kliernegatieve borstkankerpatiënten met een hoog risico op relapse volgens de 1998 St. Gallen criteria (tumorgrootte > 2 cm en/of negatieve ER en PR en/of hoge histologische/nucleaire graad (graad 2 tot 3) en/of een leeftijd < 35 jaar). Beide regimes werden eenmaal per 3 weken toegediend gedurende 6 cycli. Docetaxel werd toegediend als een 1 uurs infuus, alle andere geneesmiddelen werden elke drie weken intraveneus toegediend op dag 1. Primaire profylactische G-CSF werd verplicht in de TAC-arm nadat 230 patiënten waren gerandomiseerd. De incidentie van Graad 4 neutropenie, febriele neutropenie en neutropenische infectie was verlaagd bij patiënten die primaire G-CSF profylaxe ontvingen (zie rubriek 4.8). Na de laatste chemotherapie-cyclus ontvingen de patiënten met ER+ en/of PgR+ tumoren in beide armen tamoxifen 20 mg eenmaal daags gedurende maximaal 5 jaar. Adjuvante bestralingstherapie werd toegepast volgens de richtlijnen van de deelnemende instituten en werd aan 57,3% van de patiënten gegeven die TAC ontvingen en aan 51,2% van de patiënten die FAC ontvingen.

De mediane follow-up periode was 77 maanden. De TAC-arm vertoonde een significant langere ziektevrije overleving vergeleken met de FAC-arm. TAC-behandelde patiënten vertoonden een verlaging van het risico op relapse van 32% vergeleken met degenen die behandeld werden met FAC (hazard ratio = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). De totale overleving (OS) was tevens langer in de TAC-arm; de TAC-behandelde patiënten vertoonden een verlaging van het risico op overlijden van 24% vergeleken met FAC (hazard ratio = 0,76, 95% CI (0,46-1,26), p = 0,29). De verdeling van OS verschilde echter niet significant tussen de 2 groepen.

TAC-behandelde patiëntsubgroepen volgens de verwachte gedefinieerde voornaamste prognosefactoren werden geanalyseerd (zie tabel hieronder):

Subgroepanalyses – adjuvante therapie in patiënten met kliernegatieve borstkanker studie
(Intent-to-Treat Analyse)

Patiëntsubgroep	Aantal patiënten in de TAC-groep	Ziektevrije Overleving	
		Hazard ratio*	95% CI
Totaal	539	0.68	0.49-0.93
Leeftijdscategorie 1			
<50 jaar	260	0.67	0.43-1.05
≥50 jaar	279	0.67	0.43-1.05
Leeftijdscategorie 2			
<35 jaar	42	0.31	0.11-0.89
≥35 jaar	497	0.73	0.52-1.01
Hormonale receptor status			
Negatief	195	0.7	0.45-1.1
Positief	344	0.62	0.4-0.97
Tumorgrootte			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Histologische graad			
Graad 1 (bevat nietbeoordeelde graden)not assessed)	64	0.79	0.24-2.6
Graad 2	216	0.77	0.46-1.3
Graad 3	259	0.59	0.39-0.9
Menopauzale status			
Pre-Menopauzaal	285	0.64	0.40-1
Post-Menopauzaal	254	0.72	0.47-1.12

*Een hazard ratio (TAC/FAC) van minder dan 1 toont aan dat TAC geassocieerd wordt met een langere ziektevrije overleving vergeleken met FAC.

Exploratieve subgroepanalyses voor ziektevrije overleving voor patiënten die voldoen aan de 2009 St. Gallen chemotherapie criteria – (ITT populatie) werden uitgevoerd en zijn hieronder weergegeven

	TAC	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Subgroepen	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p-waarde
Voldoen aan de relatieve indicatie voor chemotherapie ^a				
Nee	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Ja	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide

FAC = 5-fluoro-uracil, doxorubicine en cyclofosfamide

CI = confidentie interval

ER = oestrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

^a ER/PR-negatief of Graad 3 of tumorgrootte > 5 cm

De geschatte hazard ratio werd uitgerekend aan de hand van Cox proportionele hazard model met de

behandelgroep als factor.

Docetaxel als monotherapie

Met docetaxel zijn twee gerandomiseerde vergelijkende fase III-studies uitgevoerd bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker. In het ene onderzoek werden 326 patiënten behandeld bij wie alkylerende therapie faalde, het tweede onderzoek omvatte 392 patiënten bij wie antracycline faalde. In beide onderzoeken werd docetaxel toegediend in het aanbevolen doseringsschema van 100 mg/m² elke 3 weken.

Bij patiënten, bij wie alkylerende therapie faalde, werd docetaxel vergeleken met doxorubicine (75 mg/m² elke 3 weken). Docetaxel verhoogde het responspercentage (52% versus 37%, p=0,01) en verkortte de tijd tot respons (12 weken versus 23 weken, p=0,007) zonder de «overall» overleving (docetaxel 15 maanden versus doxorubicine 14 maanden, p=0,38) of de tijd tot progressie (docetaxel 27 weken versus doxorubicine 23 weken, p=0,54) te beïnvloeden. Drie patiënten in de docetaxelgroep (2%) onderbraken de behandeling wegens vochtretentie, terwijl in de doxorubicinegroep 15 patiënten (9%) stopten wegens cardiale toxiciteit (drie fataal verlopen gevallen van decompensatio cordis).

Bij patiënten, bij wie antracyclinetherapie faalde, werd docetaxel vergeleken met de combinatie van mitomycine C en vinblastine (12 mg/m² elke 6 weken en 6 mg/m² elke drie weken). Docetaxel liet een hoger responspercentage zien (33% versus 12%, p < 0,0001), een langere tijd tot progressie (19 weken versus 11 weken, p=0,0004) en een langere «overall» overleving (11 maanden versus 9 maanden, p=0,01).

Tijdens deze twee fase III studies was het veiligheidsprofiel van docetaxel consistent met het profiel dat werd verkregen uit fase II studies (zie rubriek 4.8).

Een open label, multicenter, gerandomiseerde fase III studie werd uitgevoerd om docetaxel monotherapie en paclitaxel te vergelijken in de behandeling van gevorderde borstkanker in patiënten waarbij de vorige behandeling een anthracycline moest hebben bevat. In totaal 449 patiënten werden gerandomiseerd om ofwel docetaxel monotherapie 100 mg/m² als infuus gedurende 1 uur ofwel paclitaxel 175 mg/m² als een infuus gedurende 3 uur te ontvangen. Beide schema's werden elke 3 weken toegediend.

Zonder het primaire eindpunt te beïnvloeden, het percentage totale respons (32% versus 25%, p=0,10), verlengde docetaxel de mediane tijd tot progressie (24,6 weken versus 15,6 weken; p < 0,01) en de mediane overleving (15,3 maanden versus 12,7 maanden; p=0,03).

Er werden meer graad 3/4 bijwerkingen waargenomen bij docetaxel monotherapie (55,4%) vergeleken met paclitaxel (23,0%).

Docetaxel in combinatie met doxorubicine

Een groot gerandomiseerd fase III onderzoek waarbij 429 vooraf niet behandelde patiënten met metastasen waren betrokken, werd uitgevoerd met doxorubicine (50 mg/m²) in combinatie met docetaxel (75 mg/m²) (AT-arm) versus doxorubicine (60 mg/m²) in combinatie met cyclofosfamide (600 mg/m²) (AC-arm). Beide schema's werden toegediend op dag 1, iedere 3 weken.

- De tijd tot progressie (TTP) was significant langer in de AT-arm versus de AC-arm, p=0,0138. De mediane TTP was 37,3 weken (95% CI: 33,4 - 42,1) in de AT-arm en 31,9 weken (95% CI: 27,4 - 36,0) in de AC-arm.
- Het vastgestelde overall responspercentage (ORR) was significant hoger in de AT-arm versus de AC-arm, p=0,009. De ORR was 59,3% (95% CI: 52,8 - 65,9) in de AT-arm versus 46,5% (95% CI: 39,8 - 53,2) in de AC-arm.

In dit onderzoek liet de AT-arm een hogere incidentie zien dan de AC-arm van ernstige neutropenie (90% versus 68,6%), febrile neutropenie (33,3% versus 10%), infectie (8% versus 2,4%), diarree (7,5% versus 1,4%), asthenie (8,5% versus 2,4%) en pijn (2,8% versus 0%). Anderzijds vertoonde de AC-arm een hogere incidentie van ernstige anemie dan de AT-arm (15,8% versus 8,5%) en bovendien een hogere incidentie van ernstige cardiotoxiciteit: decompensatio cordis (3,8% versus 2,8%), absolute LVEF afname $\geq 20\%$ (13,1% versus 6,1%), absolute LVEF afname $\geq 30\%$ (6,2% versus 1,1%). In de AT-arm overleed 1 patiënt als gevolg van toxiciteit (decompensatio cordis) en 4 patiënten in de AC-arm (1 door septische shock en drie door decompensatio cordis). In beide armen was de meting van de «quality of life» door middel van de EORTC vragenlijst vergelijkbaar en constant gedurende de behandeling en de follow-up.

Docetaxel in combinatie met trastuzumab

Docetaxel in combinatie met trastuzumab werd onderzocht bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerde borstkanker, bij tumoren die overexpressie van HER2 vertonen en die nog geen chemotherapie voor de gemetastaseerde aandoening hadden ontvangen. 186 patiënten werden gerandomiseerd en behandeld met docetaxel 100 mg/m² met of zonder trastuzumab; 60% van de patiënten hadden eerder anthracycline bevattende adjuvante chemotherapie gekregen. Docetaxel en trastuzumab was effectief bij patiënten, ongeacht of ze eerder adjuvante anthracyclines hadden gekregen. De voornaamste testmethode die gebruikt werd om HER2 positiviteit aan te tonen in deze centrale studie was immunohistochemie (IHC). Een minderheid van de patiënten werd getest met fluorescentie in situ hybridisatie (FISH). In dit onderzoek waren 87% van de patiënten IHC 3+ en 95% van de patiënten IHC 3+ en/of FISH positief. Effectiviteitresultaten staan in de onderstaande tabel:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n=92	Docetaxel ¹ n=94
Response rate (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Mediane duur van respons (maanden) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Mediane TTP (maanden) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Mediane Overleving (maanden) (95% CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP=time to progression; "ne" geeft aan dat dit niet bepaald kon worden, of nog niet bereikt was.

¹Full analysis set (intent-to-treat)

² Geschatte mediane overleving

Docetaxel in combinatie met capecitabine

Gegevens afkomstig van één multicenter gerandomiseerde gecontroleerde fase III klinische studie, ondersteunen de toepassing van capecitabine in combinatie met docetaxel bij de behandeling van patiënten met lokaal voortgeschreden of gemetastaseerde borstkanker na falen van cytotoxische chemotherapie, met inbegrip van een anthracyclinederivaat. In deze studie werden 255 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met capecitabine (1250 mg/m² tweemaal daags gedurende 2 weken gevolgd door een rustperiode van 1 week) en met docetaxel (75 mg/m² als een intraveneus infuus gedurende 1 uur, elke drie weken). En er werden 256 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met alleen docetaxel (100 mg/m² als een intraveneus infuus gedurende 1 uur, elke drie weken). De overleving was beter in de capecitabine + docetaxel combinatie-arm (p=0,0126). De mediane overleving was 442 dagen (capecitabine + docetaxel) versus 352 dagen (docetaxel alleen).

Over het geheel genomen was de objectieve respons bij de gehele gerandomiseerde populatie (beoordeling door de onderzoeker) 41,6 % (capecitabine + docetaxel) versus 29,7 % (alleen docetaxel); $p=0,0058$. Tijd tot progressie was beter in de capecitabine + docetaxel combinatiearm ($p < 0,0001$). De mediane tijd tot progressie was 186 dagen (capecitabine + docetaxel) versus 128 dagen (alleen docetaxel).

Niet-kleincellig longkanker

Eerder met chemotherapie behandelde patiënten in combinatie met of zonder radiotherapie

In een fase III-onderzoek, bij eerder behandelde patiënten, waren de tijd tot progressie (12,3 weken versus 7 weken) en de overall overleving significant langer voor docetaxel 75 mg/m² vergeleken met Best Supportive Care. Het eenjaarsoverlevingspercentage was eveneens significant hoger voor docetaxel (40%) versus BSC (16 %). Er werd minder gebruik gemaakt van morfinebevattende analgetica ($p < 0,01$), analgetica die geen morfine bevatten ($p < 0,01$), andere geneesmiddelen in verband met de ziekte ($p=0,06$) en radiotherapie ($p < 0,01$) bij patiënten behandeld met docetaxel 75mg/m² vergeleken met die welke werden behandeld met BSC.

Het overall responspercentage bedroeg 6,8% in de groep evalueerbare patiënten en de mediane duur van de respons was 26,1 weken.

Docetaxel in combinatie met platina bevattende middelen in chemotherapeutica naïeve patiënten

In een fase III-onderzoek werden 1218 patiënten met inoperabel fase IIIB of IV niet-kleincellig longkanker, met KPS van 70% of hoger en die niet eerder chemotherapie hiervoor ontvingen, gerandomiseerd over docetaxel (T) 75 mg/m² als 1-uurs infusie, direct gevolgd door cisplatine (Cis) 75 mg/m² gedurende 30-60 minuten elke 3 weken (TCis), of docetaxel 75 mg/m² als 1-uurs infuus in combinatie met carboplatin (AUC 6 mg/ml.min) gedurende 30-60 minuten elke 3 weken, of vinorelbine (V) 25 mg/m² toegediend gedurende 6-10 minuten op dagen 1,8,15,22, gevolgd door cisplatine 100 mg/m² toegediend op dag 1 en herhaald elke 4 weken (VCis).

Overlevingsdata, mediane tijd tot progressie en response rates voor 2 armen van de studie zijn weergegeven in de onderstaande tabel:

	TCis n=408	VCis n=404	Statistische analyse
Totale overleving (Primair eindpunt):			
Mediane Overleving (maanden)	11,3	10,1	Risicoverhouding: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1-jaars overleving (%)	46	41	Vershil in behandeling: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
2-jaars overleving (%)	21	14	Vershil in behandeling: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Gemiddelde Tijd tot Progressie (weken):	22,0	23,0	Risicoverhouding: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Totale Responspercentage (%):	31,6	24,5	Vershil in behandeling: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

* Gecorrigeerd voor meervoudige vergelijkingen en stratificatie factoren (fase van de ziekte en plaats van de behandeling), gebaseerd op evalueerbare patiëntenpopulatie

Secundaire eindpunten waren o.a. verandering van pijn, global rating of quality of life door EuroQoL-5D, Lung Cancer Symptom Scale en veranderingen in de Karnofsky Performance Status. Resultaten van deze eindpunten ondersteunden de resultaten op de primaire eindpunten.

Voor de docetaxel/carboplatine combinatie kon noch equivalente, noch non-inferieure werkzaamheid in vergelijking met de referentiebehandeling VCis worden aangetoond.

Prostaatanker

De veiligheid en werkzaamheid van docetaxel in combinatie met prednison of prednisolon in patiënten met hormoon ongevoelige gemetastaseerde prostaatanker werden bestudeerd in een gerandomiseerd multicenter fase III onderzoek. Een totaal van 1006 patiënten met KPS \geq 60 werden gerandomiseerd in de volgende behandelgroepen:

- Docetaxel 75 mg/m² elke 3 weken gedurende 10 cycli
- Docetaxel 30 mg/m² wekelijks gedurende de eerste 5 weken in een cyclus van 6 weken, gedurende 5 cycli
- Mitoxantron 12 mg/m² elke 3 weken gedurende 10 cycli.

Alle drie de schema's werden in combinatie met continu prednison of prednisolon 5 mg tweemaal daags gegeven.

Patiënten die elke 3 weken docetaxel kregen, hadden een significante langere overall survival in vergelijking met de groep die behandeld werd met mitoxantron. De toename in overleving die gezien werd in de wekelijkse docetaxel arm was niet significant ten opzichte van de mitoxantron controle arm. Eindpunten betreffende werkzaamheid van de docetaxel armen versus de controle arm zijn samengevat weergegeven in de onderstaande tabel:

Eindpunt	Docetaxel elke 3 weken	Docetaxel wekelijks	Mitoxantrone elke 3 weken
Aantal patiënten	335	334	337
Mediane overleving (maanden)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Hazard ratio	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-waarde#*	0,0094	0,3624	--
Aantal patiënten	291	282	300
PSA**response rate (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-waarde*	0,0005	<0,0001	--
Aantal patiënten	153	154	157
Pijn response rate (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-waarde*	0,0107	0,0798	--
Aantal patiënten	141	134	137
Tumor response rate (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-waarde*	0,1112	0,5853	--

Stratified log rank test

*Limiet voor statistische significantie=0.0175

**PSA: Prostate-Specific Antigen

Gezien het feit dat docetaxel in het wekelijkse schema een iets beter veiligheidsprofiel toonde t.o.v. docetaxel in het elke 3 weken schema, kan het zijn dat bepaalde patiënten voordeel

hebben bij een wekelijks doseringsschema.

Er werd geen statistisch verschil gezien tussen de behandelgroepen op Global Quality of Life.

Adenocarcinoom van de maag

Een multicenter, open-label, gerandomiseerde studie was uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van docetaxel te beoordelen voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag, inclusief cardiacarcinoom, die voor deze gemetastaseerde aandoening niet eerder chemotherapie hadden ontvangen. In totaal zijn 445 patiënten met KPS > 70 behandeld met of docetaxel (T) (75 mg/m² op dag 1) in combinatie met cisplatine (C) (75 mg/m² op dag 1) en 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² per dag gedurende 5 dagen) of cisplatine (100 mg/m² op dag 1) en 5-fluorouracil (1000 mg/m² per dag gedurende 5 dagen). De duur van een behandelcyclus was 3 weken voor de TCF groep en 4 weken voor de CF groep. Het mediane aantal cycli toegediend per patiënt was 6 (met een bereik van 1-16) voor de TCF groep vergeleken met 4 (met een bereik van 1-12) voor de CF groep. De progressietijd (TTP) was het primaire eindpunt. De risicoverlaging van de progressie was 32,1% en geassocieerd met een significant langere TTP (p=0,0004) in het voordeel van de TCF groep. De gemiddelde overlevingskans was ook significant hoger (p=0,0201) in het voordeel van de TCF groep met een risicoverlaging van mortaliteit van 22,7%.

De resultaten van de werkzaamheid zijn opgesomd in de volgende tabel:

Werkzaamheid van docetaxel bij de behandeling van patiënten met adenocarcinoom van de maag

Eindpunt	TCF n=221	CF n=224
Mediane TTP (maanden) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Risicoratio (95% CI)	1,473 (1,189-1,825)	
*p-waarde	0,0004	
Mediane overleving (maanden) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-jaarschatting (%)	18,4	8,8
Risicoratio (95% CI)	1,293 (1,041-1,606)	
*p-waarde	0,0201	
Totale responspercentage (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-waarde	0,0106	
Progressieve ziekte als beste totale respons (%)	16,7	25,9

*Niet gelaagde logrank-test

Subgroep analyses tussen leeftijd, geslacht en afkomst waren consistent in het voordeel van de TCF groep vergeleken met de CF groep.

Een overlevingsupdate analyse uitgevoerd met een mediane follow-up tijd van 41,6 maanden liet geen statistisch significant verschil meer zien ook al was dit altijd in het voordeel van het TCF regime en toonde aan dat het voordeel van de TCF t.o.v. de CF duidelijk wordt gezien tussen de 18 en 30 maanden van de follow-up.

De gemiddelde kwaliteit van leven (QoL) en de klinische voordeelresultaten lieten consistent een verbetering zien in het voordeel van de TCF groep. Patiënten behandeld met TCF hadden een langere tijd tot 5% definitieve achteruitgang van hun algehele gezondheidsstatus op de QLQ-C30 vragenlijst ($p=0,0121$) en een langere tijd voor de definitieve verslechtering van de Karnofsky performance status ($p=0,0088$) vergeleken met patiënten behandeld met CF.

Hoofd-halskanker

- Inductie chemotherapie gevolgd door radiotherapie (TAX 323)

De veiligheid en werkzaamheid van docetaxel bij de inductietherapie van patiënten met plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (SCCHN) is geëvalueerd in een fase III multicenter, open-label, gerandomiseerd onderzoek (TAX323). In dit onderzoek werden 358 patiënten met inoperabel, lokaal gevorderd SCCHN en een WHO performance status van 0 of 1, gerandomiseerd in 1 of 2 behandelingsarmen. Patiënten in de docetaxel arm ontvingen $75\text{mg}/\text{m}^2$ docetaxel (T), gevolgd door $75\text{ mg}/\text{m}^2$ cisplatine (P), gevolgd door $750\text{ mg}/\text{m}^2$ 5-fluorouracil (F) per dag als een continue infuus gedurende 5 dagen. Dit schema werd elke 3 weken gedurende 4 cycli gevolgd als tenminste een respons ($\geq 25\%$ afname van de tumorgrootte, tweedimensionaal gemeten) werd waargenomen na 2 cycli. Patiënten bij wie de ziekte niet verder ontwikkelde aan het eind van de chemotherapie, met een minimum interval van 4 weken en maximum interval van 7 weken, ondergingen gedurende 7 weken radiotherapie (RT) volgens de institutionele richtlijnen (TPF/RT). Patiënten in de vergelijkingsarm ontvingen $100\text{ mg}/\text{m}^2$ cisplatine (P), gevolgd door $1000\text{ mg}/\text{m}^2$ 5-fluorouracil (F) per dag gedurende 5 dagen. Dit schema werd elke 3 weken gedurende 4 cycli gevolgd als tenminste een respons ($\geq 25\%$ afname van de tumorgrootte, tweedimensionaal gemeten) werd waargenomen na 2 cycli. Patiënten bij wie de ziekte niet verder ontwikkelde aan het eind van de chemotherapie, met een minimum interval van 4 weken en maximum interval van 7 weken, ondergingen gedurende 7 weken radiotherapie (RT) volgens de institutionele richtlijnen (PF/RT). Locoregionale radiotherapie werd gegeven met een conventionele fractie (1,8 Gy-2,0 Gy eenmaal daags gedurende 5 dagen per week tot een totale dosis van 66-70 Gy) of versnelde/hypergefractioneerde schema's van radiotherapie (tweemaal daags met een minimale fractie-interval van 6 uur gedurende 5 dagen per week). Een totaal van 70 Gy werd aanbevolen voor versnelde schema's en 74 Gy voor hypergefractioneerde schema's. Na chemotherapie werd operatieve resectie toegestaan, vóór of na radiotherapie. De patiënten in de TPF-arm ontvingen profylactisch antibiotica met 500 mg ciprofloxacin oraai tweemaal daags gedurende 10 dagen gestart op dag 5 van elke cyclus of een equivalent hiervan. Het primaire eindpunt van dit onderzoek, progressievrije overleving (PFS), was significant hoger in de TPF-arm vergeleken met de PF-arm, $p=0,0042$ (mediane PFS: 11,4 versus 8,3 maanden respectievelijk) met een totale mediane follow-up tijd van 33,7 maanden. De mediane gemiddelde overlevingskans was significant hoger in het voordeel van de TPF-arm vergeleken met de PF-arm (mediane OS: 18,6 versus 14,5 maanden respectievelijk) met een risicoverlaging van de mortaliteit van 28%, $p=0,0128$.

De resultaten van de werkzaamheid zijn opgesomd in de volgende tabel:

Werkzaamheid van docetaxel bij de inductietherapie van patiënten met inoperabel lokaal gevorderd
SCCHN (Intent-to-Treat Analyse)

Eindpunt	Docetaxel + Cis + 5-FU n=177	Cis + 5-FU n=181
Mediane progressievrije overleving (maanden) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Aangepast hazard ratio (95% CI) *p-waarde	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Mediane progressie-vrije overleving (maanden) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Aangepast hazard ratio (95% CI) **p-waarde	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Beste totale respons op chemotherapie (%) (95% CI) ***p-waarde	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Beste totale respons op studiebehandeling [chemotherapie +/- radiotherapie] (%) (95% CI) ***p-waarde	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Mediane duur op respons op chemotherapie ± radiotherapie (maanden) (95% CI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Hazard ratio (95% CI) **p-waarde	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Een hazard ratio van minder dan 1 in het voordeel van docetaxel + cisplatine + 5-FU

* Cox model (aanpassing voor primaire tumorplaats, T en N klinische fases en PSWHO)

** Logrank-test

*** χ^2 -test

Parameters voor de kwaliteit van leven

Patiënten behandeld met TPF ervoeren significant minder achteruitgang van hun algehele gezondheidsscore vergeleken met diegenen behandeld met PF (p=0,01, gebruikmakend van de EORTC QLQ-C30 schaal).

Klinisch voordeel parameters

De performance status schaal; voor hoofd-hals (PSS-HN) zijn dit de subschalen die de volgende zaken bepalen: de begrijpbaarheid van het taalgebruik, het vermogen om in het openbaar te eten en in hoeverre een normaal dieet wordt gevolgd; dit was significant in het voordeel van TPF vergeleken met PF.

De mediane tijd tot de eerste verslechtering van de WHO performance status was significant hoger in de TPF-arm vergeleken met PF. De mate van pijn score verbeterde tijdens de behandeling van beide groepen hetgeen adequaat pijnmanagement indiceerde.

- Inductie chemotherapie gevolgd door chemoradiotherapie (TAX 324)

De veiligheid en werkzaamheid van docetaxel bij de inductietherapie van patiënten met lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (SCCHN) is geëvalueerd in een fase III multicenter, open-label, gerandomiseerd onderzoek (TAX 324). In dit onderzoek werden 501 patiënten met lokaal gevorderd SCCHN en een WHO performance status van 0 of 1, gerandomiseerd in 1 of 2 behandelingsarmen. De populatie bestond uit patiënten met technisch inoperabele ziekten, patiënten met een kleine kans op chirurgische genezing en patiënten die hoopten op orgaansparende chirurgie. De werkzaamheid en veiligheid waren alleen gericht op overlevingseindpunten en niet op het behoud van organen. Patiënten in de docetaxel-arm ontvingen 75 mg/m² docetaxel (T) via intraveneuze infusie op dag 1, gevolgd door 100 mg/m² cisplatine (P) toegediend als een 30 minuten tot 3 uur durende intraveneuze infusie, gevolgd door 1000 mg/m² 5-fluorouracil (F) per dag als een continu durende intraveneuze infusie van dag 1 tot dag 4. Deze schema's werden elke 3 weken herhaald gedurende 3 cycli. Patiënten bij wie de ziekte niet verder ontwikkelde, ondergingen chemoradiotherapie (CRT) volgens de institutionele richtlijnen (TPF/CRT). Patiënten in de vergelijkingsarm ontvingen 100 mg/m² cisplatine (P) toegediend als een 30 minuten tot 3 uur durende intraveneuze infusie op dag 1, gevolgd door 1000 mg/m² 5-fluorouracil (F) per dag als een continu durende intraveneuze infusie van dag 1 tot dag 5. Deze schema's werden elke 3 weken herhaald gedurende 3 cycli. Patiënten bij wie de ziekte niet verder ontwikkelde, ondergingen chemoradiotherapie (CRT) volgens de institutionele richtlijnen (PF/CRT). Patiënten in beide behandelingsarmen ontvingen 7 weken CRT na inductie chemotherapie met een minimum interval van 3 weken en niet later dan 8 weken na het begin van de laatste cyclus (dag 22 tot dag 56 van de laatste cyclus). Carboplatine (AUC 1,5) werd tijdens de radiotherapie toegediend als een wekelijkse, 1 uur durende intraveneuze infusie tot maximaal 7 doses. Bestraling vond plaats via een megavoltage installatie gebruikmakend van eenmaal daagse fractionering (2 Gy per dag, 5 dagen per week gedurende 7 weken, totale dosis van 70 - 72 Gy). Een operatie op de primaire plaats en/of nek kon te allen tijde overwogen worden na beëindiging van de CRT. Alle patiënten van de docetaxel-arm ontvingen profylactisch antibiotica. Het primaire effectiviteitseindpunt van dit onderzoek, de gemiddelde overlevingskans (OS), was significant hoger (logrank-test, p=0,0058) in de docetaxelarm vergeleken met de PF-arm (mediane OS: 70,6 versus 30,1 maanden respectievelijk) met een risicoverlaging van de mortaliteit van 30% vergeleken met de PF-arm (hazard ratio (HR)=0,70, 95% betrouwbaarheidsinterval (CI)=0,54 - 0,90) met een gemiddelde mediane follow-up tijd van 41,9 maanden. Het secundaire eindpunt, PFS, vertoonde een risicoverlaging van de progressie of dood van 29% en een verbetering in de mediane PFS van 22 maanden (35,5 maanden voor TPF en 13,1 maanden voor PF). Dit was ook statistisch significant met een HR van 0,71; 95% CI 0,56 - 0,90; logrank-test p=0,004. De resultaten van de werkzaamheid zijn opgesomd in de volgende tabel:

Werkzaamheid van docetaxel bij de inductietherapie van patiënten met lokaal gevorderd SCCHN
(Intent-to-Treat Analyse)

Eindpunt	Docetaxel + Cis + 5-FU n=255	Cis + 5-FU n=246
Mediane totale overleving (maanden) (95% CI)	70,6 (49,0 - n.v.t.)	30,1 (20,9 - 51,5)
Hazard ratio (95% CI) *p-waarde	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Mediane PFS (maanden) (95% CI)	35,5 (19,3 - n.v.t.)	13,1 (10,6-20,2)
Hazard ratio (95% CI) **p-waarde	0,71 (0,56-0,90) 0,004	

Beste totale respons (CR + PR) op chemotherapie (%) (95% CI) ***p-waarde	71,8 (65,8 - 77,2)	64,2 (57,9 - 70,2)
	0,070	
Beste totale respons (CR + PR) op studiebehandeling [chemotherapie +/- chemoradiotherapie] (%) (95% CI) ***p-waarde	76,5 (70,8 - 81,5)	71,5 (65,5 - 77,1)
	0,209	

Een hazard ratio van minder dan 1 in het voordeel van docetaxel + cisplatin + fluorouracil

* Onaangepaste logrank-test

** Onaangepaste logrank-test, niet aangepast voor meerdere vergelijkingen

*** χ^2 -test, niet aangepast voor meerdere vergelijkingen

N.v.t. = niet van toepassing

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van docetaxel zijn onderzocht in fase I studies bij kankerpatiënten na toediening van 20-115 mg/m². Het kinetisch profiel van docetaxel is dosisonafhankelijk en consistent met een drie-compartimentenmodel met halfwaardetijden voor de α -, β - en γ -fasen van respectievelijk 4 minuten, 36 minuten en 11,1 uur. De late fase wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een relatief langzame efflux van docetaxel uit het perifere compartiment. Na toediening van een dosis van 100 mg/m² als een 1-uurs infuus werd een gemiddelde piekplasmaconcentratie van 3,7 μ g/ml bereikt met een corresponderende AUC van 4,6 uur. μ g/ml. Gemiddelde waarden voor de totale klaring en het steady-state verdelingsvolume waren respectievelijk 21 en 113 l/uur/m². Interindividuele variatie in de totale klaring was ongeveer 50%. Docetaxel is voor meer dan 95% gebonden aan plasma-eiwitten.

Een studie met C¹⁴-docetaxel is bij 3 kankerpatiënten uitgevoerd. Docetaxel werd zowel met de urine als de faeces uitgescheiden na cytochroom P450-gemedieerde oxidatieve metabolisatie van de tertbutylestergroep. Binnen 7 dagen was ongeveer 6% en 75% van de toegediende radioactiviteit respectievelijk renaal en faecaal uitgescheiden. Ongeveer 80% van de in de faeces teruggevonden radioactiviteit werd gedurende de eerste 48 uur uitgescheiden in de vorm van 1 belangrijke inactieve metaboliet en 3 minder belangrijke inactieve metabolieten en zeer kleine hoeveelheden van het geneesmiddel in onveranderde vorm.

Met 577 patiënten uit de fase II-studies is een populatie farmacokinetische analyse uitgevoerd. De farmacokinetische parameters zoals geschat door het model, komen zeer goed overeen met die uit de fase I studies. De farmacokinetische eigenschappen van docetaxel werden niet beïnvloed door de leeftijd of het geslacht van de patiënt. Bij een klein aantal patiënten (n=23) met vermoedelijk (na klinisch-chemische analyse) lichte tot matige leverfunctiestoornissen (ALT en AST \geq 1,5 maal de ULN in combinatie met alkalische fosfatase \geq 2,5 maal de ULN) was de totale klaring met gemiddeld 27% verlaagd (zie rubriek 4.2). Docetaxelklaring was niet veranderd bij patiënten met lichte tot matige vochtretentie en er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met ernstige vochtretentie.

In combinatietherapie beïnvloedt docetaxel de klaring van doxorubicine en de plasmaspiegel van doxorubicinol (een metaboliet van doxorubicine) niet. De farmacokinetiek van docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide werden niet beïnvloed door gelijktijdige toediening.

Fase I studies, waarbij het effect van capecitabine op de farmacokinetiek van docetaxel en vice versa werd onderzocht, toonden geen effect aan van capecitabine op de farmacokinetiek van docetaxel (C_{max} en AUC) en geen effect van docetaxel op de farmacokinetiek van 5'-DFUR.

De klaring van docetaxel in combinatie met cisplatine was vergelijkbaar met de klaring zoals waargenomen bij monotherapie. Het farmacokinetisch profiel van cisplatine, toegediend vlak na docetaxel infusie is vergelijkbaar met die van cisplatine alleen.

De gecombineerde toediening van docetaxel, cisplatine en 5-fluorouracil in 12 patiënten met solide tumoren had geen invloed op de farmacokinetiek van elk individueel geneesmiddel.

Het effect van prednison op de farmacokinetiek van docetaxel, toegediend met standaard dexametason premedicatie is bestudeerd in 42 patiënten. Er werd geen effect van prednison op de farmacokinetiek van docetaxel gezien.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het carcinogene potentieel van docetaxel is niet bestudeerd.

Uit de *in-vitro* micronucleus- en chromosoomaberratietest in CHO-K₁ cellen en uit de *in-vivo* micronucleustest bij de muis bleek docetaxel mutageen te zijn. Echter, docetaxel induceerde geen mutageniteit in de Ames-test of de CHO/HGPRT genmutatietest. Deze resultaten komen overeen met de farmacologische activiteit van docetaxel.

Ongewenste effecten op de testis in toxiciteitsstudies bij knaagdieren suggereren dat docetaxel de vruchtbaarheid bij de man kan verminderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Oplosmiddel:

Ethanol, watervrij

Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Gebruik geen apparatuur of hulpmiddelen van PVC. Docefrez is onverenigbaar met apparatuur en hulpmiddelen van PVC.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacon

24 maanden

Gereconstitueerde oplossing

De gereconstitueerde oplossing bevat 24 mg/ml docetaxel en dient onmiddellijk na de bereiding te worden gebruikt.

De chemische en fysische gebruiksstabiliteit van de gereconstitueerde oplossing is aangetoond tijdens bewaring gedurende 8 uur bij 2°C tot 8°C of beneden 25°C. De infuusoplossing dient binnen 4 uur te worden gebruikt beneden 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk te worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de gehanteerde bewaartijd en –

omstandigheden voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Dit zou normaal gesproken niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij reconstitutie en verdere verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet invriezen.

De injectieflacon bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde en verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Docefrez 20 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

Injectieflacon met poeder:

5 ml kleurloze glazen Type 1 injectieflacon met een grijze broombutylrubberen stop en een donkergroene aluminium flip-off seal.

Injectieflacon met oplosmiddel:

1 ml kleurloze glazen Type 1 injectieflacon met een grijze broombutylrubberen stop en een donkerblauwe aluminium flip-off seal.

Elke verpakking bevat:

- één injectieflacon met poeder met een enkele dosis van 20 mg docetaxel (plus 22% afvulvolume: 24,4 mg), en
- één injectieflacon met oplosmiddel met een enkele dosis van 1 ml oplosmiddel voor Docefrez

De afvulvolumes garanderen, na verdunning met de volledige inhoud van de bijbehorende injectieflacon met oplosmiddel, een minimaal extraheerbaar volume van gereconstitueerde oplossing met een concentratie van respectievelijk 20 mg of 80 mg docetaxel per injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Docetaxel is een antineoplastische stof en, zoals met andere potentieel cytotoxische substanties, dient er voorzichtigheid te worden betracht wanneer docetaxel-oplossingen worden verwerkt. Bij alle stappen dient een geschikte aseptische techniek te worden toegepast.

Indien docetaxel poeder, gereconstitueerde oplossing of oplossing voor infusie toch in contact met de huid komen, was deze dan onmiddellijk en grondig met zeep en water. Indien docetaxel poeder, gereconstitueerde oplossing of oplossing voor infusie toch in contact met slijmvliezen komen, was deze dan onmiddellijk en grondig met water.

Zowel de gereconstitueerde oplossing als de oplossing voor infusie dienen voorafgaand aan gebruik visueel gecontroleerd te worden. Oplossingen met een precipitaat dienen te worden weggegooid.

Gebruik geen apparatuur of hulpmiddelen van PVC. Docefrez is onverenigbaar met apparatuur en hulpmiddelen van PVC.

Docefrez poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Instructies voor reconstitutie

Meer dan één injectieflacon kan nodig zijn om de vereiste dosis voor de patiënt te verkrijgen. Een dosis van 140 mg docetaxel zou bijvoorbeeld één verpakking van 80 mg en drie verpakkingen van 20 mg vereisen. Het benodigde aantal Docefrez injectieflacons met poeder dient op kamertemperatuur gebracht te worden (tussen 15°C- 25°C) gedurende 5 minuten.

Met behulp van een injectiespuit met naald wordt de volledige inhoud van de juiste injectieflacon met oplosmiddel voor Docefrez opgezogen en geïnjecteerd in de betreffende Docefrez-injectieflacons met poeder.

Goed schudden om het poeder volledig te laten oplossen (het poeder zal binnen 90 seconden zijn opgelost).

De gereconstitueerde oplossing bevat ongeveer 24 mg/ml docetaxel en dient onmiddellijk na de bereiding te worden gebruikt.

Bereiding van de infusievloeistof Na reconstitutie bevat elke injectieflacon een extraheerbaar volume van ongeveer 0,84 ml concentraat, overeenkomend met ongeveer 20 mg docetaxel.

Het volume aan concentraat (24 mg/ml docetaxel) dat overeenkomt met de vereiste dosis (mg) voor de patiënt, moet worden opgezogen (uit het juiste aantal injectieflacons) met behulp van geïndiceerde injectiespuiten voorzien van een naald.

Dit volume aan concentraat moet worden geïnjecteerd in een infusiezak of –fles van 250 ml die een 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing of een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie bevat.

Wanneer een dosis hoger dan 200 mg docetaxel toegediend moet worden, moet een groter volume aan infusievloeistof worden gebruikt, zodat een concentratie van 0,74 mg/ml docetaxel niet wordt overschreden in de uiteindelijke oplossing voor infusie.

De oplossing dient te worden gemengd door de infusiezak of –fles met de hand te zwenken.

Wijze van toediening

De docetaxel-oplossing voor infusie moet binnen 4 uur worden gebruikt en moet aseptisch worden toegediend als een 1-uurs infuus bij kamertemperatuur en normaal licht.

Afval

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland

tel: +31-23-5685501

fax: +31-23-5685505

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/630/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 10 mei 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Docefrez 80 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon met met poeder voor eenmalige dosis bevat 80 mg docetaxel (watervrij).
Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat 24 mg docetaxel.

Hulpstoffen: Het oplosmiddel bevat 35,4% (g/g) ethanol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wit gelyofiliseerd poeder.

Het oplosmiddel is een viskeuze, heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Borstkanker

Docefrez in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van patiënten met:

- operabele klierpositieve borstkanker
- operabele kliernegatieve borstkanker.

Bij patiënten met operabele kliernegatieve borstkanker dient de adjuvante behandeling beperkt te blijven tot patiënten die in aanmerking komen om chemotherapie te ontvangen volgens de internationaal vastgestelde criteria voor primaire behandeling van vroege borstkanker (zie rubriek 5.1). Docefrez in combinatie met doxorubicine is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die voor deze aandoening niet eerder chemotherapie hebben ontvangen

Docefrez monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker nadat chemotherapie heeft gefaald. Voorafgaande chemotherapie dient een antracycline of een alkylerende stof te hebben bevat.

Docefrez in combinatie met trastuzumab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde borstkanker, waarbij de tumoren een overexpressie van HER2 vertonen en die voor de gemetastaseerde aandoening nog niet zijn behandeld met chemotherapie.

Docefrez in combinatie met capecitabine is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker nadat chemotherapie heeft gefaald. Voorafgaande chemotherapie dient een antracycline te hebben bevat.

Niet-kleincellig longkanker

Docefrez is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerd niet-kleincellig longkanker nadat voorafgaande chemotherapie heeft gefaald.

Docefrez in combinatie met cisplatine is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met inoperabele, lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellig longkanker, bij patiënten die voor deze aandoening niet eerder chemotherapie hebben ontvangen.

Prostaatcancer

Docefrez in combinatie met prednison of prednisolon is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met hormoon refractaire gemetastaseerde prostaatcancer.

Adenocarcinoom van de maag

Docefrez in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag, inclusief cardiacarcinoom, die voor deze gemetastaseerde aandoening niet eerder chemotherapie hebben ontvangen.

Hoofd-halskanker

Docefrez in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil is geïndiceerd voor inductietherapie van patiënten met lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het gebruik van docetaxel dient beperkt te worden tot ziekenhuisafdelingen die gespecialiseerd zijn in het toedienen van cytotoxische chemotherapie en het dient alleen te worden toegediend onder de supervisie van een arts die gekwalificeerd is voor de toepassing van chemotherapie bij kanker (zie rubriek 6.6).

Aanbevolen dosis:

Voor borst-, niet kleincellig long-, maag- en hoofd-halskanker kan premedicatie gegeven worden bestaande uit een oraal corticosteroïd als dexamethason 16 mg per dag (bijv. 8 mg 2 maal daags) gedurende 3 dagen, startend één dag voor de docetaxel behandeling, tenzij gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.4). G-CSF kan profylactisch gegeven worden om de kans op hematologische toxiciteit te verkleinen.

Voor prostaatcancer is, gezien het gelijktijdige gebruik van prednison of prednisolon, de aanbevolen dosering voor premedicatie oraal 8 mg dexametason, 12 uur, 3 uur en 1 uur voor de docetaxel infusie (zie rubriek 4.4).

Docetaxel wordt toegediend als een 1-uurs infuus, elke 3 weken.

Borstcancer

Bij de adjuvante behandeling van operabele klierpositieve en kliernegatieve borstcancer is de aanbevolen dosering van docetaxel 75 mg/m² toegediend 1 uur na doxorubicine 50 mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² elke 3 weken gedurende 6 cycli (TAC-schema) (zie ook Dosisaanpassingen tijdens behandeling). Voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstcancer is de aanbevolen dosis docetaxel 100 mg/m² bij monotherapie. In de eerstelijnsbehandeling wordt docetaxel 75 mg/m² gegeven in combinatietherapie met doxorubicine (50 mg/m²).

In combinatie met trastuzumab is de aanbevolen dosis docetaxel 100 mg/m^2 elke 3 weken, waarbij trastuzumab wekelijks wordt toegediend. In het centrale onderzoek werd de initiële docetaxel infusie gestart op de dag nadat de eerste dosis trastuzumab werd toegediend. De daaropvolgende docetaxel doses werden toegediend direct na voltooiing van de trastuzumab infusie, als de voorgaande trastuzumab dosis goed werd verdragen. Voor trastuzumab dosis en toediening, zie de samenvatting van de productkenmerken van trastuzumab.

In combinatie met capecitabine is de aanbevolen dosering docetaxel 75 mg/m^2 elke drie weken, gecombineerd met capecitabine 1250 mg/m^2 tweemaal daags (binnen 30 minuten na de maaltijd) gedurende 2 weken, gevolgd door een rustperiode van 1 week. Voor berekening van de dosis capecitabine volgens lichaamsoppervlak, zie de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine.

Niet-kleincellig longkanker

Bij chemo therapie naïeve patiënten die worden behandeld voor niet-kleincellig longkanker, is de aanbevolen dosis 75 mg/m^2 docetaxel, direct gevolgd door 75 mg/m^2 cisplatine gedurende 30-60 minuten. Voor behandeling nadat eerdere platinum-bevattende chemotherapie gefaald heeft, is de aanbevolen dosis 75 mg/m^2 als monotherapie.

Prostaatanker

De aanbevolen dosis docetaxel is 75 mg/m^2 . Prednison of prednisolon 2 maal daags 5 mg oraal wordt continu toegediend (zie rubriek 5.1).

Adenocarcinoom van de maag

De aanbevolen dosis docetaxel is 75 mg/m^2 als een 1 uur durend infuus, gevolgd door 75 mg/m^2 cisplatine als een 1 tot 3 uur durend infuus (beide alleen gegeven op dag 1), gevolgd door 750 mg/m^2 5-fluorouracil per dag als een 24 uur durend continue infusie gedurende 5 dagen, gestart na beëindiging van de cisplatine infusie.

Deze behandeling wordt elke 3 weken herhaald. Patiënten dienen premedicatie te ontvangen met anti-emetica en voldoende hydratatie voor de cisplatinetoediening. Profylactisch G-CSF dient gebruikt te worden om het risico op hematologische toxiciteiten te verminderen (zie ook “Dosisaanpassingen tijdens behandeling”).

Hoofd-halsanker

Patiënten dienen premedicatie te ontvangen met anti-emetica en voldoende hydratatie (zowel voor als na de cisplatinetoediening). Profylactisch G-CSF kan gebruikt worden om het risico op hematologische toxiciteiten te verminderen. In TAX 323 en TAX 324 studies, ontvingen alle patiënten in de docetaxel arm profylactisch antibiotica.

- Inductie chemotherapie gevolgd door radiotherapie (TAX 323)
Voor de inductietherapie van een inoperabel, lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd- halsgebied (SCCHN), is de aanbevolen dosering 75 mg/m^2 docetaxel als een 1 uur durende infusie, gevolgd door 75 mg/m^2 cisplatine als een 1 uur durende infusie gegeven op dag 1, gevolgd door 750 mg/m^2 5-fluorouracil per dag als continue infusie gedurende vijf dagen. Dit schema wordt elke 3 weken toegediend gedurende 4 cycli. Na chemotherapie dienen patiënten radiotherapie te ontvangen.
- Inductie chemotherapie gevolgd door chemoradiotherapie (TAX 324)
Voor de inductietherapie van patiënten met een lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom (technisch inoperabel, kleine kans op chirurgische genezing en orgaanbehoud) van het hoofd-halsgebied (SCCHN) is de aanbevolen dosering 75 mg/m^2 docetaxel als een 1 uur durende infusie op dag 1, gevolgd door 100 mg/m^2 cisplatine toegediend als een 30 minuten tot 3 uur durende infusie, gevolgd door 1000 mg/m^2 5-fluorouracil per dag als continue infusie van dag 1 tot dag 4. Dit schema wordt elke 3 weken toegediend gedurende 3 cycli. Na chemotherapie dienen patiënten chemoradiotherapie te ontvangen.

Zie voor dosisaanpassingen van cisplatine en 5-fluorouracil de corresponderende samenvatting van de productkenmerken.

Dosisaanpassingen tijdens de behandeling:

Algemeen

Docetaxel dient te worden toegediend indien het neutrofielenaantal ten minste 1.500 cellen/mm³ bedraagt. Bij patiënten die tijdens behandeling met docetaxel febriële neutropenie, neutrofielenaantal < 500 cellen/mm³ gedurende meer dan één week, ernstige of cumulatieve huidreacties dan wel ernstige perifere neuropathie ondervinden, dient de dosis docetaxel te worden verlaagd van 100 mg/m² naar 75 mg/m² en/of van 75 naar 60 mg/m². Indien de patiënt deze reacties blijft ondervinden bij een dosering van 60 mg/m² dient de behandeling te worden gestaakt.

Adjuvante therapie bij borstkanker

Primaire G-CSF profylaxe dient overwogen te worden bij patiënten die docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide (TAC) adjuvante therapie voor borstkanker krijgen. Bij patiënten die febriële neutropenie en/of neutropenische infectie krijgen, dient de docetaxel dosering verlaagd te worden naar 60 mg/m² in alle opvolgende cycli (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Bij patiënten waarbij Graad 3 of 4 stomatitis optreedt, dient de dosis verlaagd te worden tot 60 mg/m².

In combinatie met cisplatine

Voor patiënten die gestart zijn met een docetaxel dosis van 75 mg/m² in combinatie met cisplatine en bij wie de nadir van de plaatjes telling gedurende de duur van de therapie onder de 25000 cellen/mm³ is, of bij patiënten die een febriële neutropenie ontwikkelen, of bij patiënten met ernstige niet-hematologische toxiciteit, dient de docetaxel dosis in volgende behandelingen gereduceerd te worden tot 65 mg/m². Voor aanpassingen van de cisplatine dosis, zie de corresponderende samenvatting van de productkenmerken.

In combinatie met capecitabine:

- Voor capecitabine dosisaanpassingen, zie de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine.
- Voor patiënten die de eerste verschijnselen van een Graad 2 toxiciteit ontwikkelen, welke nog manifest is ten tijde van de volgende docetaxel/capecitabine behandeling, stel de behandeling uit totdat de toxiciteit is gezakt naar Graad 0-1 en hervat de behandeling op 100% van de originele dosis.
- Voor patiënten die een tweede Graad 2 intoxicatie ontwikkelen, of voor de eerste keer een Graad 3 toxiciteit, ongeacht de behandelfase, stel de behandeling uit totdat de toxiciteit is gezakt naar Graad 0-1 en hervat dan de behandeling met docetaxel 55 mg/m².
- Bij verdere verschijnselen van toxiciteit, of van Graad 4 toxiciteit, staak de docetaxel dosis.

Voor trastuzumab dosisaanpassingen, zie de samenvatting van de productkenmerken van trastuzumab.

In combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil

Indien een episode van febriële neutropenie, verlengde neutropenie of neutropene infectie optreedt ondanks het gebruik van G-CSF, dient de dosis docetaxel verlaagd te worden van 75 naar 60 mg/m². Indien volgende episodes van gecompliceerde neutropenie optreden, dient de dosis docetaxel verlaagd te worden van 60 naar 45 mg/m². In geval van Graad 4 trombocytopenie, dient de dosis docetaxel verlaagd te worden van 75 naar 60 mg/m². Patiënten dienen niet opnieuw behandeld te worden met docetaxel cycli totdat het neutrofielenaantal hersteld is tot > 1500 cellen/mm³ en het aantal bloedplaatjes hersteld is tot > 100.000 cellen/mm³. Indien deze toxiciteiten aanhouden dient de behandeling gestaakt te worden (zie rubriek 4.4).

Aanbevolen dosisaanpassingen in geval van gastro-intestinale toxiciteit bij patiënten behandeld met docetaxel in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil (5-FU):

Toxiciteit	Dosisaanpassing
Diarree graad 3	Eerste episode: verlaag de dosis 5-FU met 20% Tweede episode: verlaag de dosis docetaxel met 20%
Diarree graad 4	Eerste episode: verlaag de doses docetaxel en 5-FU met 20% Tweede episode: staak de behandeling
Stomatitis graad 3	Eerste episode: verlaag de dosis 5-FU met 20% Tweede episode: staak alleen de behandeling met 5-FU bij alle volgende cycli Derde episode: verlaag de dosis docetaxel met 20%
Stomatitis graad 4	Eerste episode: staak alleen de behandeling met 5-FU bij alle volgende cycli Tweede episode: verlaag de dosis docetaxel met 20%

Voor dosisaanpassingen van cisplatine en 5-fluorouracil, zie de corresponderende samenvatting van de productkenmerken.

Patiënten die gecompliceerde neutropenie (inclusief verlengde neutropenie, febriële neutropenie of infectie) ontwikkelden tijdens centrale SCCHN studies, werd aanbevolen om G-CSF profylactisch te gebruiken als bescherming tijdens alle volgende cycli (bijv. dag 6-15).

Speciale patiëntengroepen:

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Op basis van farmacokinetische gegevens van 100 mg/m² docetaxel als monotherapie is bij patiënten met zowel transaminasen (ALT en/of AST) hoger dan 1,5 maal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) als met alkalische fosfatase hoger dan 2,5 maal de ULN, de aanbevolen dosering van docetaxel 75 mg/m² (zie rubriek 4.4 en 5.2). Bij patiënten met serumbilirubine > ULN en/of ALT en AST > 3,5 maal de ULN alsmede alkalische fosfatase > 6 maal de ULN, kan geen dosisverlaging worden aanbevolen en dient docetaxel niet te worden gebruikt, tenzij strikt geïndiceerd.

In de centrale klinische studie van patiënten met adenocarcinoom van de maag, behandeld in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil, werden patiënten uitgesloten met ALT en/of AST > 1,5 x ULN geassocieerd met alkalische fosfatase > 2,5 x ULN en bilirubine > 1 x ULN; voor deze patiënten kunnen geen dosisaanpassingen aanbevolen worden en dient docetaxel niet gebruikt te worden, tenzij strikt noodzakelijk. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met verminderde leverfunctie die werden behandeld met docetaxel in combinatie bij de andere indicaties.

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Docefrez in nasofaryngeale carcinomen bij kinderen in de leeftijd van 1 maand tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van Docefrez bij pediatrie patiënten voor de indicaties borstkanker, niet-kleincellige longkanker, prostaatkanker, adenocarcinoom van de maag en hoofd-halskanker, uitgezonderd type II en III minder gedifferentieerde nasofaryngeale carcinomen.

Ouderen

Op basis van populatie-farmacokinetische gegevens zijn er geen specifieke instructies voor het gebruik bij ouderen. In combinatie met capecitabine, wordt bij patiënten van 60 jaar of ouder een reductie van de startdosis van capecitabine tot 75% aanbevolen (zie samenvatting van de productkenmerken van capecitabine).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen.

Docetaxel dient niet te worden gebruikt bij patiënten die bij aanvang van de therapie een neutrofielenaantal van < 1.500 cellen/ mm^3 hebben.

Docetaxel dient niet gebruikt te worden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen omdat er geen gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Contra-indicaties voor overige middelen zijn ook van toepassing als deze gecombineerd worden met docetaxel.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor borst en niet kleincellig longkanker kan premedicatie -bestaande uit een oraal corticosteroid zoals dexamethason 16 mg per dag (b.v. tweemaal daags 8 mg) gedurende 3 dagen, startend één dag voor de docetaxeltoediening, tenzij gecontra-indiceerd- de incidentie en ernst van vochtretentie alsmede de ernst van de overgevoeligheidsreacties verminderen. Voor prostaatkanker, de premedicatie is oraal dexametason 8 mg, 12 uur, 3 uur en 1 uur voor de docetaxel infusie (zie rubriek 4.2).

Hematologie

Neutropenie is de meest frequent optredende bijwerking van docetaxel. Neutrofiel nadirs worden na een mediane duur van 7 dagen plaats maar dit interval kan korter zijn bij intensief voorbehandelde patiënten. Bij alle patiënten die docetaxel toegediend krijgen, dienen frequente bepalingen van het totale aantal bloedcellen te worden uitgevoerd. Patiënten dienen pas verder te worden behandeld met docetaxel nadat het neutrofielenaantal is hersteld tot ≥ 1.500 cellen/ mm^3 (zie rubriek 4.2).

In het geval van ernstige neutropenie (< 500 cellen/ mm^3 gedurende zeven of meer dagen) tijdens een cyclus van de docetaxelbehandeling, wordt aangeraden de dosis van de volgende cycli te verlagen of passende symptomatische maatregelen te nemen (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten behandeld met docetaxel in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil (TCF), traden febrile neutropenie en neutropene infectie minder vaak op bij patiënten die profylactisch G-CSF ontvingen. Patiënten behandeld met TCF dienen profylactisch G-CSF te ontvangen om het risico op gecompliceerde neutropenie (febrile neutropenie, verlengde neutropenie of neutropenische infectie) te verminderen. Patiënten die TCF ontvangen dienen nauwkeurig gemonitord te worden (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Bij patiënten behandeld met docetaxel in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide (TAC), traden febrile neutropenie en/of neutropenische infectie minder vaak op bij patiënten die primaire G-CSF profylaxe ontvingen. Primaire G-CSF profylaxe dient overwogen te worden bij patiënten die een adjuvante behandeling met TAC voor borstkanker krijgen om het risico op gecompliceerde neutropenie (febrile neutropenie, langdurige neutropenie of neutropenische infectie) te verminderen. Patiënten die TAC ontvangen, dienen nauwkeurig gevolgd te worden (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Overgevoeligheidsreacties

Patiënten dienen nauwkeurig te worden geobserveerd op overgevoeligheidsreacties, met name gedurende de eerste en tweede infusie. Overgevoeligheidsreacties kunnen optreden binnen enkele minuten na aanvang van de docetaxelinfusie, dus voorzieningen voor de behandeling van hypotensie en bronchospasmen dienen beschikbaar te zijn. Indien overgevoeligheidsreacties optreden, vereisen lichte symptomen zoals blozen of lokale huidreacties geen onderbreking van de behandeling. Echter, ernstige reacties zoals ernstige hypotensie, bronchospasme of gegeneraliseerde uitslag/erytheem vereisen onmiddellijke beëindiging van de docetaxelinfusie en passende behandeling. Patiënten die

ernstige overgevoelighedsreacties ontwikkelen, dienen niet opnieuw aan docetaxel te worden blootgesteld.

Huidreacties

Plaatselijk huiderytheem van de extremiteiten (handpalmen en voetzolen) met oedeem gevolgd door desquamatie is waargenomen. Ernstige symptomen zoals erupties gevolgd door desquamatie, die leidden tot de onderbreking of beëindiging van de docetaxelbehandeling, zijn gemeld (zie rubriek 4.2).

Vochtretentie

Patiënten met ernstige vochtretentie zoals pleurale effusie, pericardiale effusie en ascites dienen nauwkeurig te worden gemonitord.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Bij patiënten behandeld met 100 mg/m² docetaxel monotherapie met serumtransaminasenspiegels (ALT en/of AST) hoger dan 1,5 maal de ULN en gelijktijdig een alkalische fosfatase spiegel hoger dan 2,5 maal de ULN, is er een hoger risico op ontwikkeling van ernstige bijwerkingen zoals toxische dood inclusief sepsis en gastro-intestinale bloedingen die dodelijk kunnen verlopen, febrile neutropenie, infecties, trombocytopenie, stomatitis en asthenie. Daarom is de aanbevolen dosis van docetaxel bij de patiënten met verhoogde leverfunctietestwaarden (LFT's) 75 mg/m² en LFT's dienen te worden bepaald bij aanvang en voor elke cyclus (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met serumbilirubine > ULN en/of ALT en AST > 3,5 maal de ULN en gelijktijdig alkalische fosfatase >6 maal de ULN, kan geen dosisverlaging worden aanbevolen en dient docetaxel niet te worden gebruikt, tenzij strikt geïndiceerd.

Voor de combinatiebehandeling met cisplatine en 5-fluorouracil van patiënten met adenocarcinoom van de maag sluit de centrale klinische studie patiënten uit met ALT en/of AST > 1,5 x ULN geassocieerd met alkalische fosfatase > 2,5 x ULN en bilirubine > 1 x ULN; voor deze patiënten kunnen geen dosisaanpassingen aanbevolen worden en dient docetaxel niet gebruikt te worden, tenzij strikt noodzakelijk.

Over combinatiebehandeling met docetaxel van patiënten met verminderde leverfunctie zijn geen gegevens beschikbaar bij de andere indicaties.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Er is geen data beschikbaar over patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen die behandeld werden met docetaxel.

Centraal zenuwstelsel

De ontwikkeling van ernstige perifere neurotoxiciteit vereist een dosisverlaging (zie rubriek 4.2).

Cardiale toxiciteit

Hartfalen werd waargenomen bij patiënten die docetaxel in combinatie met trastuzumab kregen, met name na anthracycline (doxorubicine of epirubicine) bevattende chemotherapie. Dit kan matig tot ernstig zijn en is geassocieerd met overlijden (zie rubriek 4.8).

Indien patiënten kandidaten zijn voor behandeling met docetaxel in combinatie met trastuzumab, dient de hartfunctie beoordeeld te worden vóór de start van de behandeling. De hartfunctie dient verder in de gaten te worden gehouden (bijv. elke 3 maanden) tijdens de behandeling om patiënten te

identificeren die hartfunctiestoornissen kunnen ontwikkelen. Voor meer details, zie de samenvatting van de productkenmerken van trastuzumab.

Overige

Anticonceptieve maatregelen dienen te worden genomen door zowel mannen als vrouwen tijdens de behandeling en door mannen gedurende tenminste 6 maanden na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.6).

Aanvullende waarschuwingen voor gebruik in adjuvante behandeling van borstkanker

Gecompliceerde neutropenie

Bij patiënten met een gecompliceerde neutropenie (verlengde neutropenie, febriële neutropenie of infecties), dient G-CSF en dosisverlaging te worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale reacties

Symptomen zoals beginnende abdominale pijn en gevoeligheid, koorts, diarree, met of zonder neutropenie kunnen vroege symptomen zijn van ernstige gastro-intestinale toxiciteit en dienen direct geëvalueerd en behandeld te worden.

Hartfalen

Patiënten dienen gemonitord te worden op symptomen van hartfalen gedurende de therapie en de follow-up periode.

Leukemie

Bij patiënten die behandeld worden met docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide (TAC), is hematologische follow-up vereist in verband met het risico op vertraagde myelodysplasie of myeloïde leukemie.

Patiënten met 4 of meer positieve klieren

De baten/risico verhouding voor TAC bij patiënten met 4 of meer positieve klieren is niet volledig bepaald bij de interim analyse (zie rubriek 5.1).

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten > 70 jaar met docetaxel in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide.

Van de 333 patiënten die elke 3 weken in een prostaatkanker studie behandeld werden met docetaxel, waren 209 patiënten 65 jaar of ouder en 68 patiënten waren ouder dan 75 jaar. Bij patiënten die elke 3 weken behandeld werden met docetaxel was de incidentie van gerelateerde nagelveranderingen bij patiënten ouder dan 65 jaar meer dan 10% hoger in vergelijking met jongere patiënten.

De incidentie van gerelateerde koorts, diarree, anorexie en perifeer oedeem was meer 10% hoger bij patiënten ouder dan 75 jaar in vergelijking met patiënten jonger dan 65 jaar.

Bij de 300 patiënten (221 patiënten in fase III en 79 patiënten in fase II van de studie) behandeld met docetaxel in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil in de maagkanker studie, waren 74 patiënten 65 jaar of ouder en 4 patiënten 75 jaar of ouder. Ernstige bijwerkingen traden vaker op bij oudere patiënten dan bij jongere patiënten. De incidentie van de volgende bijwerkingen (alle graden) was \geq 10% hoger bij patiënten die 65 jaar of ouder waren dan bij de jongere patiënten: lethargie, stomatitis, neutropene infectie. Oudere patiënten behandeld met TCF dienen nauwkeurig gemonitord te worden.

Ethanol

Dit geneesmiddel bevat kleine hoeveelheden ethanol (alcohol), minder dan 100 mg per dosis.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Uit *in vitro* studies is gebleken dat het metabolisme van docetaxel kan worden beïnvloed door de gelijktijdige toediening van stoffen die cytochroom P450-3A induceren, remmen of er door gemetaboliseerd worden (en zo het enzym competitief kunnen remmen) zoals cyclosporine,

terfenadine, ketoconazol, erytromycine en troleandomycine. In verband hiermee is voorzichtigheid geboden bij patiënten die gelijktijdig met deze geneesmiddelen behandeld worden aangezien de kans op een significante interactie bestaat.

Docetaxel heeft een sterke eiwitbinding (> 95%). Hoewel de mogelijke *in vivo* interactie van docetaxel met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet formeel is onderzocht, bleken *in vitro* interactie met sterk eiwitgebonden stoffen zoals erytromycine, difenhydramine, propranolol, propafenon, fenytoïne, salicylaat, sulfamethoxazol en natriumvalproaat geen invloed te hebben op de eiwitbinding van docetaxel. Ook heeft dexamethason geen invloed op de eiwitbinding van docetaxel. Docetaxel beïnvloedt de eiwitbinding van digitoxine niet.

De farmacokinetiek van docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide werden niet beïnvloed door gelijktijdige toediening. Beperkte data afkomstig van één enkele ongecontroleerde studie suggereerde een interactie tussen docetaxel en carboplatine. In combinatie met docetaxel was de klaring van carboplatine ongeveer 50% hoger dan eerder gerapporteerde waarden bij carboplatine monotherapie.

De farmacokinetiek van docetaxel in de aanwezigheid van prednison is bestudeerd bij patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker. Docetaxel wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en van prednison is bekend dat het inductie geeft van CYP3A4. Er werd geen statistisch significant effect van prednison op de farmacokinetiek van docetaxel gezien.

Docetaxel dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten die gelijktijdig krachtige CYP3A4-remmers ontvangen (bijvoorbeeld proteaseremmers zoals ritonavir en azol antimycotica zoals ketoconazol of itraconazol). Een interactieonderzoek bij patiënten die ketoconazol en docetaxel ontvingen, heeft aangetoond dat de klaring van docetaxel voor de helft verminderd was door ketoconazol, waarschijnlijk omdat CYP3A4 een belangrijke (en enige) route is in het metabolisme van docetaxel. Zelfs bij lagere doseringen kan een verminderde tolerantie van docetaxel optreden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van docetaxel bij zwangere vrouwen. Gebleken is dat docetaxel bij konijnen en ratten zowel embryo- als foetotoxisch is en dat bij ratten de vruchtbaarheid vermindert. Zoals bij andere cytotoxische geneesmiddelen, kan docetaxel schade aan de foetus toebrengen wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Daarom dient docetaxel niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij duidelijk aangegeven.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/anticonceptie

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd bij wie docetaxel wordt toegediend, moet worden geadviseerd niet zwanger te worden en direct de behandelend arts te waarschuwen in het geval dit toch gebeurt.

Een effectieve anticonceptiemethode moet worden gebruikt tijdens de behandeling.

In niet-klinische onderzoeken vertoonde docetaxel genotoxische effecten en kan het de mannelijke vruchtbaarheid aantasten (zie rubriek 5.3).

Daarom wordt mannen die worden behandeld met docetaxel, aangeraden geen kind te verwekken tijdens en tot en met 6 maanden na de behandeling en advies te vragen over het bewaren van zaadcellen voorafgaand aan de behandeling.

Borstvoeding

Docetaxel is een lipofiele stof, maar het is niet bekend of het bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom dient, gezien de kans op bijwerkingen bij zuigelingen, geen borstvoeding te worden gegeven gedurende de behandeling met docetaxel.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die worden beschouwd als mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan de toediening van docetaxel, zijn verkregen uit:

- 1312 en 121 patiënten die werden behandeld met respectievelijk 100 mg/m² en 75 mg/m² docetaxel als monotherapie.
- 258 patiënten die docetaxel kregen in combinatie met doxorubicine werden behandeld.
- 406 patiënten die docetaxel kregen in combinatie met cisplatine.
- 92 patiënten die behandeld werden met docetaxel in combinatie met trastuzumab.
- 255 patiënten die docetaxel kregen in combinatie met capecitabine.
- 322 patiënten die docetaxel kregen in combinatie met prednison of prednisolon (klinisch relevante, behandelingsgerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven).
- 1276 patiënten (respectievelijk 744 en 532 in TAX 316 en GEICAM 9805) die docetaxel kregen in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide (klinisch-relevante behandelingsgerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven).
- 300 maagdarmkankerpatiënten (221 patiënten in fase III van de studie en 79 patiënten in fase II) die docetaxel kregen in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil (klinisch relevante, behandelingsgerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven)
- 174 en 251 hoofd-halskankerpatiënten die docetaxel kregen in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil (klinisch relevante behandelingsgerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven).

Deze bijwerkingen zijn beschreven volgens de NCI Common Toxicity Criteria (graad 3 = G3; graad 3-4 = G3/4; graad 4 = G4) de COSTART en MedDRA terminologie. De aanduiding van de frequentie is als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De meest frequent optredende bijwerkingen van docetaxel alleen zijn neutropenie (die reversibel en niet-cumulatief was; de mediane dag tot aan de nadir was 7 dagen en de mediane duur van ernstige neutropenie (< 500 cellen/mm³) was 7 dagen), anemie, alopecia, misselijkheid, braken, stomatitis, diarree en asthenie. De ernst van de bijwerkingen van docetaxel kan verhoogd zijn wanneer docetaxel in combinatie met andere chemotherapeutische middelen wordt gegeven.

Voor de combinatie met trastuzumab zijn bijwerkingen (alle graden) met een frequentie van $\geq 10\%$ weergegeven. Er was een toename van bijwerkingen (40% vs 31%) en Graad 4 bijwerkingen (34% vs 23%) in de trastuzumab combinatietherapie-arm vergeleken met docetaxel monotherapie.

Voor de combinatie met capecitabine, worden de meest voorkomende behandelingsgerelateerde bijwerkingen ($\geq 5\%$) weergegeven zoals gemeld in een fase III studie bij borstkankerpatiënten, bij wie de behandeling met een anthracyclinederivaat faalde (zie samenvatting van de productkenmerken van capecitabine).

De volgende bijwerkingen zijn vaak gerapporteerd met docetaxel:

Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoeligheidsreacties zijn in het algemeen opgetreden binnen enkele minuten na aanvang van de

infusie met docetaxel en waren meestal licht tot matig. De meest frequent gemelde symptomen waren blozen, uitslag met of zonder pruritis, pijn op de borst, rugpijn, dyspneu en koorts of rillingen. Ernstige reacties werden gekenmerkt door hypotensie en/of bronchospasme of gegeneraliseerde uitslag/erytheem (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

Ontwikkeling van ernstige perifere neurotoxiciteit vereist een dosisverlaging (zie rubriek 4.2 en 4.4). Lichte tot matige neurosensorische verschijnselen worden gekarakteriseerd door paresthesie, dysesthesie of (brandende) pijn. Neuromotorische voorvallen worden voornamelijk gekarakteriseerd door zwakte.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Reversibele huidreacties zijn waargenomen en werden in het algemeen als licht tot matig beschouwd. Reacties werden gekenmerkt door een uitslag inclusief lokale erupties voornamelijk op de voeten en handen (inclusief ernstig hand-voetsyndroom), maar ook op de armen, gezicht of borstkas, en gaan vaak samen met pruritis. Over het algemeen traden erupties op binnen een week na infusie met docetaxel. Ernstige symptomen zoals erupties die werden gevolgd door desquamatie, die zelden leidden tot onderbreking of stopzetten van de behandeling met docetaxel, zijn minder frequent gemeld (zie rubriek 4.2 en 4.4). Ernstige aandoeningen van de nagel worden gekenmerkt door hypo- of hyperpigmentatie en soms pijn en onycholyse.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Reacties op de plaats van infusie waren in het algemeen mild en bestonden uit hyperpigmentatie, ontsteking, rode of droge huid, flebitis of extravasatie en zwelling van de vene. Vochtretentie inclusief bijwerkingen zoals perifeer oedeem en minder frequent pleurale effusie, pericardiale effusie, ascites en gewichtstoename is gerapporteerd. Het perifeer oedeem begint meestal bij de lage extremiteiten en kan gegeneraliseerd worden met een gewichtstoename van 3 kg of meer. Vochtretentie is cumulatief in incidentie en ernst (zie rubriek 4.4).

Docetaxel 100 mg/ m² single agent

MedDRA-systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties (G3/4: 5,7%; inclusief sepsis en pneumonie, fataal in 1,7%)	Infectie gerelateerd aan G4 neutropenie (G3/4: 4,6%)	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G4: 76,4%); Anemie (G3/4: 8,9%); Febriele neutropenie	Trombocytopenie (G4: 0,2%)	
Immuunsysteemaandoeningen	Hypersensitiviteit (G3/4: 5,3%)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia		
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere sensorische neuropathie		

	(G3: 4,1%); Perifere motorische neuropathie (G3/4: 4%) Dysgeusie (ernstig 0,07%)		
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 0,7%)	Hartfalen
Bloedvataandoeningen		Hypotensie; Hypertensie; Hemorragie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu (ernstig 2,7%)		
Maagdarmstelselaandoeningen	Stomatitis (G3/4: 5,3%); Diarree (G3/4: 4%); Misselijkheid (G3/4: 4%); Braken (G3/4: 3%)	Constipatie (ernstig 0,2%); Buikpijn (ernstig 1%); Gastro-intestinale hemorragie (ernstig 0,3%)	Oesofagitis (ernstig: 0,4%)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Huidreactie (G3/4: 5,9%); Nagelaandoeningen (ernstig 2,6%)		
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en bot-aandoeningen	Myalgie (ernstig 1,4%)	Artralgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vochtretentie (ernstig: 6,5%) Asthenie (ernstig 11,2%); Pijn	Reactie op de infusieplaats; Pijn op de borst niet gerelateerd aan het hart (ernstig 0,4%)	
Onderzoeken		G3/4 verhoogd bloed bilirubine (< 5%); G3/4 verhoogd bloed alkaline fosfatase (< 4%); G3/4 verhoogd AST (< 3%); G3/4 verhoogd ALT (< 2%)	

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: bloedingen gerelateerd aan graad 3/4 trombocytopenie.

Zenuwstelselaandoeningen

Van 35,3% van de patiënten die neurotoxiciteit ontwikkelden na monotherapie met docetaxel 100 mg/m², zijn gegevens beschikbaar over het herstel ervan. De verschijnselen waren spontaan reversibel binnen 3 maanden.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden: een geval van niet reversibele alopecia aan het einde van de studie. 73% van de huidreacties waren reversibel binnen 21 dagen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

De mediane cumulatieve dosis totdat de behandeling werd onderbroken, was meer dan 1.000 mg/m² en de mediane tijd die nodig was voor herstel van de vochtretentie was 16,4 weken (variërend van 0 tot 42 weken). Het optreden van matige en ernstige retentie wordt vertraagd (mediane cumulatieve dosis: 818,9 mg/m²) bij patiënten met premedicatie in vergelijking met patiënten zonder premedicatie (mediane cumulatieve dosis: 489,7 mg/m²). Echter, het is gemeld bij sommige patiënten tijdens de eerste behandelcycli.

Docetaxel 75 mg/m² single agent

MedDRA-systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties (G3/4: 5%)	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G4: 54,2%); Anemie (G3/4: 10,8%); Trombocytopenie (G4: 1,7%)	Febriele neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen		Hypersensitiviteit (niet ernstig)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia	
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere sensorische neuropathie (G3/4: 0,8%)	Perifere motorische neuropathie (G3/4: 2,5%)
Hartaandoeningen		Aritmie (niet ernstig)
Bloedvataandoeningen		Hypotensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 3,3%); Stomatitis (G3/4: 1,7%); Braken (G3/4: 0,8%); Diarree (G3/4: 1,7%)	Constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Huidreactie (G3/4: 0,8%)	Nagelaandoeningen (ernstig 0,8%)
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen		Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (ernstig 12,4%); Vochtretentie (ernstig 0,8%); Pijn	
Onderzoeken		G3/4 verhoogd bloed bilirubine (< 2%)

Docetaxel 75 mg/m² in combinatie met doxorubicine

MedDRA-systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 7,8%)		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie (G4: 91,7%); Anemie (G3/4: 9,4%); Febriele neutropenie; Trombocytopenie (G4: 0,8%)		
Immunosysteemaandoeningen		Hypersensitiviteit (G3/4:1,2%)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexia	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Perifere sensorische neuropathie (G3: 0,4%)	Perifere motorische neuropathie (G3/4: 0,4%)	
Hartaandoeningen		Hartfalen; Aritmie (niet ernstig)	
Bloedvataandoeningen			Hypotensie
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 5%); Stomatitis (G3/4: 7,8%); Diarree (G3/4: 6,2%); Braken (G3/4: 5%); Constipatie		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Nagelaandoeningen (ernstig 0,4%); Huidreactie (niet ernstig)		
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen		Myalgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (ernstig 8,1%); Vochtretentie (ernstig 1,2%); Pijn	Reactie op de infusieplaats	
Onderzoeken		G3/4 verhoogd bloed bilirubine (< 2,5%); G3/4 verhoogd bloed alkaline fosfatase (< 2,5%)	G3/4 verhoogd AST (< 1%); G3/4 verhoogd ALT (< 1%)

Docetaxel 75 mg/m² in combinatie met cisplatine

MedDRA-systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 5,7%)		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie (G4: 51,5%); Anemie (G3/4: 6,9%); Trombocytopenie (G4: 0,5%)	Febriele neutropenie	
Immuunsysteem-aandoeningen	Hypersensitiviteit (G3/4: 2,5%)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Perifere sensorische neuropathie (G3: 3,7%); Perifere motorische neuropathie (G3/4: 2%)		
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 0,7%)	Hartfalen
Bloedvataandoeningen		Hypotensie (G3/4: 0,7%)	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 9,6%); Braken (G3/4: 7,6%); Diarree (G3/4: 6,4%); Stomatitis (G3/4: 2%)	Constipatie	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Nagelaandoeningen (ernstig 0,7%); Huidreactie (G3/4: 0,2%)		
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen	Myalgie (ernstig 0,5%)		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (ernstig 9,9%); Vochtretentie (ernstig 0,7%); Koorts (G3/4: 1,2%)	Reactie op de infusieplaats; Pijn	
Onderzoeken		G3/4 verhoogd bloed bilirubine (2,1%); G3/4 verhoogd ALT (1,3%)	G3/4 verhoogd AST (0,5%); G3/4 verhoogd bloed alkaline fosfatase (0,3%)

Docetaxel 100 mg/m² in combinatie met trastuzumab

MedDRA-systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G3/4: 32%); Febriële neutropenie (inclusief neutropenie gerelateerd aan koorts en antibiotica gebruik) of neutropene sepsis	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia	
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen	Paresthesie; Hoofdpijn; Dysgeusie; Hypesthesie	
Oogaandoeningen	Toegenomen traanafscheiding; Conjunctivitis	
Hartaandoeningen		Hartfalen
Bloedvataandoeningen	Lymfoedeem	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis; Pijn in strottenhoofd/keel; Neus/keelontsteking; dyspneu; Hoesten; Rinorroe	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid; Diarree; Braken; Constipatie; Stomatitis; Dyspepsie; Buikpijn	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Erytheem; Uitslag; Nagelaandoeningen	
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen	Myalgie; Artralgie; Pijn in de extremiteiten; Botpijn; Rugpijn	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Astenie; Perifeer oedeem; Pyrexie; Moeheid; Ontsteking van de slijmvliesen; Pijn; Griepverschijnselen; Pijn op de borst; Koude rillingen	Lethargie
Onderzoeken	Gewichtstoename	

Hartaandoeningen

Symptomatisch hartfalen werd gezien in 2,2% van de patiënten die docetaxel en trastuzumab kregen t.o.v. 0% van de patiënten die enkel docetaxel kregen. In de docetaxel plus trastuzumab arm had 64% van de patiënten eerder anthracycline als adjuvante therapie gekregen t.o.v. 55% in de docetaxel arm.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: Hematologische toxiciteit was verhoogd bij patiënten die trastuzumab en docetaxel kregen t.o.v. docetaxel alleen (32% graad 3/4 neutropenie versus 22%, op basis van de NCI-CTC criteria). Echter, dit kan een onderschatting zijn, omdat het bekend is dat een dosis van 100 mg/m² docetaxel alleen resulteert in neutropenie in 97% van de patiënten, waarvan 76% graad 4, gebaseerd op nadir bloedtellingen. De incidentie van febriële neutropenie/neutropene sepsis was eveneens verhoogd bij patiënten die trastuzumab en docetaxel kregen (23% versus 17% bij patiënten docetaxel als monotherapie kregen).

Docetaxel 75 mg/ m² in combinatie met capecitabine

MedDRA-systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen		Orale candidiasis (G3/4: < 1%)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G3/4: 63%); Anemie (G3/4: 10%)	Trombocytopenie (G3/4: 3%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 1%); Verminderde eetlust	Dehydratie (G3/4: 2%)
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie (G3/4: < 1%); Paresthesie (G3/4: < 1%)	Duizeligheid; Hoofdpijn (G3/4: < 1%); Perifere neuropathie
Oogaandoeningen	Toegenomen traanafscheiding	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Faryngolaryngeale pijn (G3/4: 2%)	Dyspneu (G3/4: 1%); Hoesten (G3/4: < 1%); Epistaxis (G3/4: < 1%)
Maagdarmstelselaandoeningen	Stomatitis (G3/4: 18%); Diarree (G3/4: 14%); Misselijkheid (G3/4: 6%); Braken (G3/4: 4%); Constipatie (G3/4: 1%); Buikpijn (G3/4: 2%); Dyspepsie	Pijn in de bovenbuik; Droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hand-voetsyndroom (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Nagelaandoeningen (G3/4: 2%)	Dermatitis; Erythemateuze uitslag (G3/4: < 1%); Nagelverkleuring; Onycholyse (G3/4: 1%)
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen	Myalgie (G3/4: 2%); Artralgie (G3/4: 1%)	Pijn in de extremiteiten (G3/4: < 1%); Rugpijn (G3/4: 1%);
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (G3/4: 3%); Pyrexie (G3/4: 1%); Moeheid/zwakte (G3/4: 5%); Perifeer oedeem (G3/4: 1%)	Lethargie; Pijn
Onderzoeken		Gewichtsverlies; G3/4 verhoogd bloed bilirubine (9%)

Docetaxel 75 mg/ m² in combinatie met prednison of prednisolon

MedDRA-systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 3,3%)	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G3/4: 32%); Anemie (G3/4: 4,9%)	Trombocytopenie (G3/4: 0,6%); Febriele neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen		Hypersensitiviteit (G3/4: 0,6%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere sensorische neuropathie (G3/4: 1,2%); Dysgeusie (G3/4: 0%)	Perifere motorische neuropathie (G3/4: 0%)
Oogaandoeningen		Toegenomen traanafscheiding (G3/4: 0,6%)
Hartaandoeningen		Afname linker ventrikel functie (G3/4: 0,3%)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspneu (G3/4: 0,6%); Hoesten (G3/4: 0%)
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 2,4%); Diarree (G3/4: 1,2%); Stomatitis/faryngitis (G3/4: 0,9%); Braken (G3/4: 1,2%)	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Nagelaandoeningen (niet ernstig)	Exfoliatieve uitslag (G3/4: 0,3%)
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen		Artralgie (G3/4: 0,3%); Myalgie (G3/4: 0,3%)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid (G3/4: 3,9%); Vochttretentie (ernstig 0,6%)	

Adjuvante behandeling met Docefrez 75 mg/m² in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide in patiënten met klierpositieve (TAX 316) en kliernegatieve (GEICAM 9805) borstkanker – gepoolde gegevens

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 2,4%); Neutropene infectie (G3/4: 2,7%)		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie (G3/4: 3%); Neutropenie (G3/4: 59,2%); Trombocytopenie (G3/4: 1,6%); Febriele neutropenie (G3/4: n.v.t.)		
Immuunsysteemaandoeningen		Hypersensitiviteit (G3/4: 0,6%)	

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie (G3/4: 0,6%); Perifeer sensorische neuropathie (G3/4: <0,1%)	Perifeer motorische neuropathie (G3/4: 0%)	Syncope (G3/4: 0%); Neurotoxiciteit (G3/4:0%); Somnolentie (G3/4: 0%)
Oogaandoeningen	Conjunctivitis (G3/4: <0,1%)	Verhoogde traanafscheiding (G3/4:<0,1%);	
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 0,2%)	
Bloedvataandoeningen	Opvlieger/blozen (G3/4:0,5%)	Hypotensie (G3/4:0%); Flebitis (G3/4: 0%)	Lymfoedeem (G3/4:0%)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoesten (G3/4: 0%)	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 5,0%); Stomatitis (G3/4: 6,0%); Braken(G3/4: 4,2%); Diarree (G3/4: 3,4%); Constipatie (G3/4: 0,5%)	Buikpijn (G3/4: 0,4%)	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia (G3/4:<0,1%); Huidaandoening (G3/4:0,6%); Nagelaandoeningen (G3/4: 0,4%)		
Skeletspierstelselen bindweefselstoornissen	Myalgie (G3/4: 0,7%); Artralgie (G3/4: 0,2%)		
Voortplantingsstelselen borststoornissen	Amenorroe (G3/4: n.v.t.)		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (G3/4:10,0%); Koorts (G3/4: n.v.t.); Perifeer oedeem (G3/4:0,2%)		
Onderzoeken		Gewichtstoename G3/4:0%); Gewichtsafname (G3/4:0,2%)	

Zenuwstelselaandoeningen

Perifeer sensorische neuropathie bleef aanhouden tijdens de follow-up bij 12 van de 83 patiënten met perifeer sensorische neuropathie aan het einde van de chemotherapie.

Hartaandoeningen

Congestief hartfalen (CFH) is gerapporteerd bij 18 van de 1276 patiënten tijdens de follow-up periode.

In de klierpositieve studie (TAX 316) overleed één patiënt in elke arm als gevolg van hartfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Alopecia bleef aanhouden tijdens de follow-up bij 25 van de 736 patiënten met alopecia aan het einde van de chemotherapie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Amenorroe bleef aanhouden tijdens de follow-up bij 140 van de 251 patiënten met amenorroe aan het einde van de chemotherapie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Perifeer oedeem bleef aanhouden tijdens de follow-up periode bij 18 van de 112 patiënten met perifeer oedeem aan het einde van de chemotherapie in de TAX 316 studie, terwijl lymfoedeem bleef aanhouden bij 4 van de 5 patiënten met lymfoedeem aan het einde van de chemotherapie in de GEICAM 9805 studie.

Acute leukemie / Myelodysplastisch syndroom

Bij de mediane follow-up periode van 77 maanden trad acute leukemie op bij 1 van 532 (0,2%) patiënten die docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide ontvingen in de GEICAM 9805 studie. Er werden geen gevallen gerapporteerd bij patiënten die fluoro-uracil, doxorubicine en cyclofosfamide ontvingen. Geen enkele patiënt werd gediagnosticeerd met myelodysplastisch syndroom in beide behandelgroepen.

Onderstaande tabel toont aan dat de incidentie van Graad 4 neutropenie, febriële neutropenie en neutropenische infectie was verlaagd bij patiënten die primaire G-CSF profylaxe ontvingen nadat dit verplicht werd in de TAC-arm – GEICAM studie.

Neutropenische complicaties bij patiënten die TAC ontvingen met of zonder primaire G-CSF profylaxe (GEICAM 9805)

	Zonder primaire G-CSF profylaxe (n = 111) n (%)	Met primaire G-CSF profylaxe (n = 421) n (%)
Neutropenie (Graad 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
Febriële neutropenie	28 (25.2)	23 (5.5)
Neutropenische infectie	14 (12.6)	21 (5.0)
Neutropenische infectie (Graad 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

Docetaxel 75 mg/m² in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil voor adenocarcinoom van de maag

MedDRA-systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Neutropene infectie; Infectie (G3/4: 11,7%)	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie (G3/4: 20,9%); Neutropenie (G3/4: 83,2%); Trombocytopenie (G3/4: 8,8%); Febriële neutropenie	
Immuunsysteemaandoeningen	Hypersensitiviteit (G3/4: 1,7)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere sensorische neuropathie (G3/4: 8,7%)	Duizeligheid (G3/4: 2,3%); Perifere motorische neuropathie (G3/4: 1,3%)
Oogaandoeningen		Toegenomen traanafscheiding (G3/4: 0%)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Verslechterd gehoor (G3/4: 0%)
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 1,0%).
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree (G3/4: 19,7%); Misselijkheid (G3/4: 16%); Stomatitis (G3/4: 23,7%); Braken (G3/4: 14,3%)	Constipatie (G3/4: 1,0 %); Gastro-intestinale pijn (G3/4: 1,0%); Oesofagitis/dysfagie/odynofagie (G3/4: 0,7%)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia (G3/4: 4,0%)	Uitslag met pruritus (G3/4: 0,7%); Nagelaandoeningen (G3/4: 0,7%); Afschilfering van de huid (G3/4: 0%)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Lethargie (G3/4: 19,0%); Koorts (G3/4: 2,3%); Vochttretentie (ernstig/levensbedreigend: 1%)	

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Febriële neutropenie and neutropene infectie traden op in respectievelijk 17,2% en 13,5% van de patiënten, ongeacht het gebruik van G-CSF. G-CSF werd gebruikt voor secundaire profylaxe in 19,3% van de patiënten (10,7% van de cycli). Febriële neutropenie and neutropene infectie traden op in respectievelijk 12,1% en 3,4% van de patiënten die profylaxe G-CSF toegediend kregen, in 15,6% en 12,9% van de patiënten zonder profylactisch G-CSF (zie rubriek 4.2).

Docetaxel 75 mg/m² in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil voor hoofd-halskanker

- Inductie chemotherapie gevolgd door radiotherapie (TAX 323)

MedDRA-systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 6,3%); Neutropene infectie		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Kankerpijn (G3/4: 0,6%)	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie (G3/4: 76,3%); Anemie (G3/4: 9,2%); Trombocytopenie (G3/4: 5,2%)	Febriele neutropenie	
Immuunsysteem-aandoeningen		Hypersensitiviteit (niet ernstig)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Dysgeusie/Parosmie; Perifere sensorische neuropathie (G3/4: 0,6%)	Duizeligheid	
Oogaandoeningen		Toegenomen traanafscheiding; Conjunctivitis	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Verslechterd gehoor	
Hartaandoeningen		Myocard ischemie (G3/4: 1,7%);	Aritmie (G3/4: 0,6%)
Bloedvataandoeningen		Stoornis aan de aders (G3/4: 0,6%)	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 0,6%); Stomatitis (G3/4: 4,0%); Diarree (G3/4: 2,9%); Braken (G3/4: 0,6%)	Constipatie; Oesofagitis/dysfagie/odynofagie (G3/4: 0,6%); Buikpijn; Dyspepsie; Gastro-intestinale bloedingen (G3/4: 0,6%)	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Uitslag met jeuk; Droge huid; Afschilfering van de huid (G3/4: 0,6%)	
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen		Myalgie (G3/4: 0,6%)	

MedDRA Systeem Orgaan Klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Lethargie (G3/4: 3,4%); Pyrexie (G3/4: 0,6%); Vochtretentie; Oedeem		
Onderzoeken		Gewichtstoename	

- Inductie chemotherapie gevolgd door chemoradiotherapie (TAX 324)

MedDRA-systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 3,6%)	Neutropene infectie	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Kankerpijn (G3/4: 1,2%)	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G3/4: 83,5%); Anemie (G3/4: 12,4%); Trombocytopenie (G3/4: 4,0%) Febriele neutropenie		
Immuunsysteem-aandoeningen			Hypersensitiviteit
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie/Parosmie (G3/4: 0,4%); Perifere sensorische neuropathie (G3/4: 1,2%)	Duizeligheid (G3/4: 2,0%); Perifere motorische neuropathie (G3/4: 0,4%)	
Oogaandoeningen		Verhoogde traanafscheiding	Conjunctivitis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Verslechterd gehoor (G3/4: 1,2%)		
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 2,0%)	Myocard ischemie
Bloedvataandoeningen			Stoornis aan de aders
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 13,9%); Stomatitis (G3/4: 20,7%); Braken (G3/4: 8,4%); Diarree (G3/4: 6,8%); Oesofagitis/dysfagie/odynofagie (G3/4:	Dyspepsie (G3/4: 0,8%); Buikpijn (G3/4: 1,2%); Gastro-intestinale bloedingen (G3/4: 0,4%)	

	12,0%); Constipatie (G3/4 : 0,4%)		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia (G3/4: 4,0%); Uitslag met jeuk	Droge huid; Afschilfering	
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen		Myalgie (G3/4: 0,4%)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Lethargie (G3/4: 4,0%); Pyrexie (G3/4: 3,6%); Vochttretentie (G3/4: 1,2%); Oedeem (G3/4: 1,2%)		
Onderzoeken	Gewichtsafname		Gewichtstoename

Post-marketing ervaringen

Neoplasmata, benigne en maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Zeer zelden zijn gevallen van acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom gerapporteerd wanneer docetaxel gebruikt wordt in combinatie met andere chemotherapeutische middelen en/of bestraling.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Beenmerg suppressie en andere hematologische bijwerkingen zijn gemeld. Gedissemineerde intravasculaire coagulatie (DIC), vaak in combinatie met sepsis of multi-orgaanfalen, is gerapporteerd.

Immuunsysteemaandoeningen

Enkele gevallen van anafylactische shock, soms fataal, zijn gerapporteerd.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeldzame gevallen van convulsie of tijdelijk verlies van bewustzijn zijn waargenomen bij de toediening van docetaxel. Deze reacties treden soms op tijdens de infusie van het geneesmiddel op.

Oogaandoeningen

Zeer zeldzame gevallen van visusstoornissen (flikkeringen, lichtflitsen, scotomata), doorgaans optredend gedurende infusie van het geneesmiddel en geassocieerd met overgevoelighedsreacties, zijn gemeld. Deze waren reversibel na staken van het infuus. Traanafscheiding met of zonder conjunctivitis en gevallen van obstructie van het traankanaal, die leiden tot excessieve tranenvloed, zijn zelden gemeld.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden zijn gevallen van ototoxiciteit, gehoorstoornissen en/of gehoorverlies gerapporteerd.

Hartaandoeningen

Bij uitzondering zijn gevallen van myocardinfarct gemeld.

Bloedvataandoeningen

Veneuze trombo-embolie is een enkele keer gerapporteerd.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Acute respiratory distress syndrome, interstitiële pneumonie en pulmonaire fibrose zijn zelden gemeld. Zelden zijn gevallen van radiatie pneumonitis gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig radiotherapie ondergaan.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zelden optredende dehydratie als gevolg van gastro-intestinale verschijnselen, maagdarmperforatie, ischemische colitis en neutropene enterocolitis zijn gemeld. Zeldzame gevallen van ileus en darmobstructie zijn gemeld.

Hepatobiliaire aandoeningen

Zeer zelden zijn gevallen gemeld van hepatitis, soms met dodelijke afloop voornamelijk bij patiënten met reeds aanwezige leveraandoeningen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zeldzame gevallen van cutane lupus erythematosus en bulleuze erupties zoals erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn met docetaxel gemeld. In sommige gevallen hebben andere bijkomende factoren mogelijk bijgedragen aan de ontwikkeling van deze effecten. Scleroderma-achtige veranderingen, gewoonlijk voorafgegaan door perifeer lymfoedeem, zijn gerapporteerd bij het behandelen met docetaxel.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Verschijnselen van "radiation recall" zijn zelden gemeld.

Vochtretentie ging niet gepaard met acute episoden van oligurie of hypotensie. Dehydratie en longoedeem zijn zelden gemeld.

4.9 Overdosering

Er zijn enkele gevallen van overdosering gerapporteerd. Er is geen antidotum bekend in geval van overdosering met docetaxel. In geval van overdosering dient de patiënt op een speciale afdeling te worden verpleegd onder nauwlettende controle van de vitale functies. In geval van overdosering kan verergering van de bijwerkingen verwacht worden. De primair te verwachten complicaties van overdosering zijn beenmergdepressie, perifere neurotoxiciteit en mucositis. De patiënten dienen zo snel mogelijk therapeutisch G-CSF te ontvangen na ontdekking van de overdosering. Andere passende symptomatische maatregelen dienen, zo nodig, te worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Taxanes, ATC-code: L01CD 02

Preklinische gegevens

Docetaxel is een antineoplastische stof die de opbouw van stabiele microtubuli uit tubuline bevordert en hun afbraak remt hetgeen leidt tot een duidelijke afname van vrij tubuline. De binding van docetaxel aan microtubuli verandert het aantal protofilamenten niet.

In vitro is aangetoond dat docetaxel het microtubuli-netwerk in cellen verstoort wat essentieel is voor de vitale cellulaire functies tijdens de mitose en de interfase.

In vitro bleek docetaxel cytotoxisch te zijn voor verschillende muriene en humane tumorcellijnen en voor chirurgisch verkregen humane tumorcellen in een klonogene assay. Docetaxel bereikt hoge intracellulaire concentraties met een lange verblijfstijd in de cel. Docetaxel bleek tevens actief te zijn

op sommige maar niet alle cellijnen die het p-glycoproteïne, welke gecodeerd wordt door het "multidrug resistance" gen, tot overexpressie brengen. *In-vivo* is docetaxel onafhankelijk van het behandelingschema en heeft docetaxel een breed spectrum van experimentele antitumoractiviteit tegen geïnfiltreerde muriene en getransplanteerde humane tumoren.

Klinische gegevens

Borstkanker

Docetaxel in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide: adjuvante therapie

Patiënten met operabele klierpositieve borstkanker (TAX 316)

Gegevens van een multicenter open label gerandomiseerde trial ondersteunen het gebruik van docetaxel voor de adjuvante behandeling van patiënten met operabele klierpositieve borstkanker en KPS \geq 80%, met een leeftijd tussen de 18 en 70 jaar. Na indeling op basis van het aantal positieve lymfeklieren (1-3, 4+), werden 1491 patiënten gerandomiseerd om behandeld te worden met of docetaxel 75mg/m², toegediend 1 uur na doxorubicine 50 mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² (TAC arm) of doxorubicine 50 mg/m² gevolgd door fluorouracil 500 mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² (FAC arm). Beide regimes werden elke 3 weken toegediend gedurende 6 cycli. Docetaxel werd toegediend als een 1-uursinfuus, alle andere geneesmiddelen werden gegeven als een intraveneuze bolus op dag 1. G-CSF werd toegediend als secundaire profylaxe aan patiënten die gecompliceerde neutropenie (febriele neutropenie, verlengde neutropenie of infecties) ontwikkelden. Patiënten in de TAC arm kregen profylactisch antibiotica met ciprofloxacine 500 mg 2 maal daags, gedurende 10 dagen op dag 5 van elke cyclus, of een equivalent hiervan. In beide armen kregen patiënten met positieve oestrogeen en/of progesterageenreceptoren tamoxifen 20 mg dagelijks gedurende 5 jaar. Adjuvante bestraling werd voorgeschreven overeenkomstig de richtlijnen van de deelnemende centra en werd gegeven aan 69% van de patiënten in de TAC arm en 72% in de FAC arm. Een interim analyse werd uitgevoerd met een mediane follow-up periode van 55 maanden. De TAC arm vertoonde een significant langere ziektevrije overleving in vergelijking met de FAC arm. De incidentie van relapsen na 5 jaar was minder bij patiënten die TAC kregen dan bij die FAC kregen (respectievelijk 25% versus 32%), dat wil zeggen een absolute risico reductie van 7% (p=0,001). Overall survival na 5 jaar was eveneens verhoogd in TAC in vergelijking met FAC (respectievelijk 87% versus 81%); een absolute reductie van de sterftekans van 6% (p=0,008). TAC-behandelde patiëntsubgroepen volgens vooraf gedefinieerde belangrijke prognosefactoren werden geanalyseerd:

Patiënt subgroep	Aantal patiënten	Ziektevrije overleving			Totale overleving		
		Hazard ratio*	95% CI	p=	Hazard ratio*	95% CI	p=
Aantal positieve klieren							
Totaal	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

* Een Hazard Ratio van minder dan 1 geeft aan dat TAC een langere ziektevrije overleving en totale overleving heeft t.o.v. FAC

Het gunstige effect van TAC werd niet bewezen bij patiënten met 4 of meer positieve klieren (37% van de populatie) tijdens de interimanalyse. Het effect schijnt hier minder te zijn dan bij patiënten met 1-3 positieve klieren. De baten/risico verhouding was niet volledig bepaald bij patiënten met 4 of meer positieve klieren tijdens deze analyse fase.

Patiënten met operabele kliernegatieve borstkanker die geschikt zijn voor chemotherapie (GEICAM

9805)

Gegevens van een multicenter open label gerandomiseerde studie ondersteunen het gebruik van docetaxel voor de adjuvante behandeling van patiënten met operabele kliernegatieve borstkanker die geschikt zijn voor chemotherapie. 1060 patiënten werden gerandomiseerd om behandeld te worden met óf docetaxel 75 mg/m² toegediend 1 uur na doxorubicine 50 mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² (539 patiënten in de TAC-arm), óf doxorubicine 50 mg/m² gevolgd door fluoro-uracil 500 mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² (521 patiënten in de FAC-arm), als adjuvante behandeling van operabele kliernegatieve borstkankerpatiënten met een hoog risico op relapse volgens de 1998 St. Gallen criteria (tumorgrootte > 2 cm en/of negatieve ER en PR en/of hoge histologische/nucleaire graad (graad 2 tot 3) en/of een leeftijd < 35 jaar). Beide regimes werden eenmaal per 3 weken toegediend gedurende 6 cycli. Docetaxel werd toegediend als een 1 uurs infuus, alle andere geneesmiddelen werden elke drie weken intraveneus toegediend op dag 1. Primaire profylactische G-CSF werd verplicht in de TAC-arm nadat 230 patiënten waren gerandomiseerd. De incidentie van Graad 4 neutropenie, febriele neutropenie en neutropenische infectie was verlaagd bij patiënten die primaire G-CSF profylaxe ontvingen (zie rubriek 4.8). Na de laatste chemotherapie-cyclus ontvingen de patiënten met ER+ en/of PgR+ tumoren in beide armen tamoxifen 20 mg eenmaal daags gedurende maximaal 5 jaar. Adjuvante bestralingstherapie werd toegepast volgens de richtlijnen van de deelnemende instituten en werd aan 57,3% van de patiënten gegeven die TAC ontvingen en aan 51,2% van de patiënten die FAC ontvingen.

De mediane follow-up periode was 77 maanden. De TAC-arm vertoonde een significant langere ziektevrije overleving vergeleken met de FAC-arm. TAC-behandelde patiënten vertoonden een verlaging van het risico op relapse van 32% vergeleken met degenen die behandeld werden met FAC (hazard ratio = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). De totale overleving (OS) was tevens langer in de TAC-arm; de TAC-behandelde patiënten vertoonden een verlaging van het risico op overlijden van 24% vergeleken met FAC (hazard ratio = 0,76, 95% CI (0,46-1,26), p = 0,29). De verdeling van OS verschilde echter niet significant tussen de 2 groepen.

TAC-behandelde patiëntsubgroepen volgens de verwachte gedefinieerde voornaamste prognosefactoren werden geanalyseerd (zie tabel hieronder):

Subgroepanalyses – adjuvante therapie in patiënten met kliernegatieve borstkanker studie
(Intent-to-Treat Analyse)

Patiëntsubgroep	Aantal patiënten in de TAC-groep	Ziektevrije Overleving	
		Hazard ratio*	95% CI
Totaal	539	0.68	0.49-0.93
Leeftijdscategorie 1			
<50 jaar	260	0.67	0.43-1.05
≥50 jaar	279	0.67	0.43-1.05
Leeftijdscategorie 2			
<35 jaar	42	0.31	0.11-0.89
≥35 jaar	497	0.73	0.52-1.01
Hormonale receptor status			
Negatief	195	0.7	0.45-1.1
Positief	344	0.62	0.4-0.97
Tumorgrootte			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Histologische graad			
Graad 1 (bevat nietbeoordeelde)	64	0.79	0.24-2.6

graden)not assessed)	216	0.77	0.46-1.3
Graad 2	259	0.59	0.39-0.9
Graad 3			
Menopauzale status			
Pre-Menopauzaal	285	0.64	0.40-1
Post-Menopauzaal	254	0.72	0.47-1.12

*Een hazard ratio (TAC/FAC) van minder dan 1 toont aan dat TAC geassocieerd wordt met een langere ziektevrije overleving vergeleken met FAC.

Exploratieve subgroepanalyses voor ziektevrije overleving voor patiënten die voldoen aan de 2009 St. Gallen chemotherapie criteria – (ITT populatie) werden uitgevoerd en zijn hieronder weergegeven

	TAC	FAC	Hazard ratio	
Subgroepen	(n=539)	(n=521)	(TAC/FAC)	p-waarde
			(95% CI)	
Voldoen aan de relatieve indicatie voor chemotherapie ^a				
Nee	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Ja	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide

FAC = 5-fluoro-uracil, doxorubicine en cyclofosfamide

CI = confidentie interval

ER = oestrogeenreceptor

PR = progesteronreceptor

^a ER/PR-negatief of Graad 3 of tumorgrootte > 5 cm

De geschatte hazard ratio werd uitgerekend aan de hand van Cox proportionele hazard model met de behandelgroep als factor.

Docetaxel als monotherapie

Met docetaxel zijn twee gerandomiseerde vergelijkende fase III-studies uitgevoerd bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker. In het ene onderzoek werden 326 patiënten behandeld bij wie alkylerende therapie faalde, het tweede onderzoek omvatte 392 patiënten bij wie antracycline faalde. In beide onderzoeken werd docetaxel toegediend in het aanbevolen doseringsschema van 100 mg/m² elke 3 weken.

Bij patiënten, bij wie alkylerende therapie faalde, werd docetaxel vergeleken met doxorubicine (75 mg/m² elke 3 weken). Docetaxel verhoogde het responspercentage (52% versus 37%, p=0,01) en verkortte de tijd tot respons (12 weken versus 23 weken, p=0,007) zonder de «overall» overleving (docetaxel 15 maanden versus doxorubicine 14 maanden, p=0,38) of de tijd tot progressie (docetaxel 27 weken versus doxorubicine 23 weken, p=0,54) te beïnvloeden. Drie patiënten in de docetaxelgroep (2%) onderbraken de behandeling wegens vochtretentie, terwijl in de doxorubicinegroep 15 patiënten (9%) stopten wegens cardiale toxiciteit (drie fataal verlopen gevallen van decompensatio cordis).

Bij patiënten, bij wie antracyclinetherapie faalde, werd docetaxel vergeleken met de combinatie van mitomycine C en vinblastine (12 mg/m² elke 6 weken en 6 mg/m² elke drie weken). Docetaxel liet een hoger responspercentage zien (33% versus 12%, p < 0,0001), een langere tijd tot progressie (19 weken versus 11 weken, p=0,0004) en een langere «overall» overleving (11 maanden versus 9 maanden, p=0,01).

Tijdens deze twee fase III studies was het veiligheidsprofiel van docetaxel consistent met het profiel dat werd verkregen uit fase II studies (zie rubriek 4.8).

Een open label, multicenter, gerandomiseerde fase III studie werd uitgevoerd om docetaxel monotherapie en paclitaxel te vergelijken in de behandeling van gevorderde borstkanker in patiënten waarbij de vorige behandeling een anthracycline moest hebben bevat. In totaal 449 patiënten werden gerandomiseerd om ofwel docetaxel monotherapie 100 mg/m² als infuus gedurende 1 uur ofwel paclitaxel 175 mg/m² als een infuus gedurende 3 uur te ontvangen. Beide schema's werden elke 3 weken toegediend.

Zonder het primaire eindpunt te beïnvloeden, het percentage totale respons (32% versus 25%, p=0,10), verlengde docetaxel de mediane tijd tot progressie (24,6 weken versus 15,6 weken; p < 0,01) en de mediane overleving (15,3 maanden versus 12,7 maanden; p=0,03).

Er werden meer graad 3/4 bijwerkingen waargenomen bij docetaxel monotherapie (55,4%) vergeleken met paclitaxel (23,0%).

Docefrez in combinatie met doxorubicine

Een groot gerandomiseerd fase III onderzoek waarbij 429 vooraf niet behandelde patiënten met metastasen waren betrokken, werd uitgevoerd met doxorubicine (50 mg/m²) in combinatie met docetaxel (75 mg/m²) (AT-arm) versus doxorubicine (60 mg/m²) in combinatie met cyclofosfamide (600 mg/m²) (AC-arm). Beide schema's werden toegediend op dag 1, iedere 3 weken.

- De tijd tot progressie (TTP) was significant langer in de AT-arm versus de AC-arm, p=0,0138. De mediane TTP was 37,3 weken (95% CI: 33,4 - 42,1) in de AT-arm en 31,9 weken (95% CI: 27,4 - 36,0) in de AC-arm.
- Het vastgestelde overall responspercentage (ORR) was significant hoger in de AT-arm versus de AC-arm, p=0,009. De ORR was 59,3% (95% CI: 52,8 - 65,9) in de AT-arm versus 46,5% (95% CI: 39,8 - 53,2) in de AC-arm.

In dit onderzoek liet de AT-arm een hogere incidentie zien dan de AC-arm van ernstige neutropenie (90% versus 68,6%), febrile neutropenie (33,3% versus 10%), infectie (8% versus 2,4%), diarree (7,5% versus 1,4%), asthenie (8,5% versus 2,4%) en pijn (2,8% versus 0%). Anderzijds vertoonde de AC-arm een hogere incidentie van ernstige anemie dan de AT-arm (15,8% versus 8,5%) en bovendien een hogere incidentie van ernstige cardiotoxiciteit: decompensatio cordis (3,8% versus 2,8%), absolute LVEF afname \geq 20% (13,1% versus 6,1%), absolute LVEF afname \geq 30% (6,2% versus 1,1%). In de AT-arm overleed 1 patiënt als gevolg van toxiciteit (decompensatio cordis) en 4 patiënten in de AC-arm (1 door septische shock en drie door decompensatio cordis).

In beide armen was de meting van de «quality of life» door middel van de EORTC vragenlijst vergelijkbaar en constant gedurende de behandeling en de follow-up.

Docefrez in combinatie met trastuzumab

Docetaxel in combinatie met trastuzumab werd onderzocht bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerde borstkanker, bij tumoren die overexpressie van HER2 vertonen en die nog geen chemotherapie voor de gemetastaseerde aandoening hadden ontvangen. 186 patiënten werden gerandomiseerd en behandeld met docetaxel 100 mg/m² met of zonder trastuzumab; 60% van de patiënten hadden eerder anthracycline bevattende adjuvante chemotherapie gekregen. Docetaxel en trastuzumab was effectief bij patiënten, ongeacht of ze eerder adjuvante anthracyclines hadden gekregen. De voornaamste testmethode die gebruikt werd om HER2 positiviteit aan te tonen in deze centrale studie was immunohistochemie (IHC). Een minderheid van de patiënten werd getest met fluorescentie in situ hybridisatie (FISH). In dit onderzoek waren 87% van de patiënten IHC 3+ en

95% van de patiënten ICH 3+ en/of FISH positief. Effectiviteitresultaten staan in de onderstaande tabel:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n=92	Docetaxel ¹ n=94
Response rate (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Mediane duur van respons (maanden) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Mediane TTP (maanden) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Mediane Overleving (maanden) (95% CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP=time to progression; "ne" geeft aan dat dit niet bepaald kon worden, of nog niet bereikt was.

¹Full analysis set (intent-to-treat)

² Geschatte mediane overleving

Docefrez in combinatie met capecitabine

Gegevens afkomstig van één multicenter gerandomiseerde gecontroleerde fase III klinische studie, ondersteunen de toepassing van capecitabine in combinatie met docetaxel bij de behandeling van patiënten met lokaal voortgeschreden of gemetastaseerde borstkanker na falen van cytotoxische chemotherapie, met inbegrip van een anthracyclinederivaat. In deze studie werden 255 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met capecitabine (1250 mg/m² tweemaal daags gedurende 2 weken gevolgd door een rustperiode van 1 week) en met docetaxel (75 mg/m² als een intraveneus infuus gedurende 1 uur, elke drie weken). En er werden 256 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met alleen docetaxel (100 mg/m² als een intraveneus infuus gedurende 1 uur, elke drie weken). De overleving was beter in de capecitabine + docetaxel combinatie-arm (p=0,0126). De mediane overleving was 442 dagen (capecitabine + docetaxel) versus 352 dagen (docetaxel alleen). Over het geheel genomen was de objectieve respons bij de gehele gerandomiseerde populatie (beoordeling door de onderzoeker) 41,6 % (capecitabine + docetaxel) versus 29,7 % (alleen docetaxel); p=0,0058. Tijd tot progressie was beter in de capecitabine + docetaxel combinatiearm (p < 0,0001). De mediane tijd tot progressie was 186 dagen (capecitabine + docetaxel) versus 128 dagen (alleen docetaxel).

Niet-kleincellig longkanker

Eerder met chemotherapie behandelde patiënten in combinatie met of zonder radiotherapie

In een fase III-onderzoek, bij eerder behandelde patiënten, waren de tijd tot progressie (12,3 weken versus 7 weken) en de overall overleving significant langer voor docetaxel 75 mg/m² vergeleken met Best Supportive Care. Het eenjaarsoverlevingspercentage was eveneens significant hoger voor docetaxel (40%) versus BSC (16 %). Er werd minder gebruik gemaakt van morfinebevattende analgetica (p<0,01), analgetica die geen morfine bevatten (p < 0,01), andere geneesmiddelen in verband met de ziekte (p=0,06) en radiotherapie (p < 0,01) bij patiënten behandeld met docetaxel 75mg/m² vergeleken met die welke werden behandeld met BSC.

Het overall responspercentage bedroeg 6,8% in de groep evalueerbare patiënten en de mediane duur van de respons was 26,1 weken.

Docefrez in combinatie met platina bevattende middelen in chemotherapeutica naïeve patiënten

In een fase III-onderzoek werden 1218 patiënten met inoperabel fase IIIB of IV niet-kleincellig longkanker, met KPS van 70% of hoger en die niet eerder chemotherapie hiervoor ontvingen, gerandomiseerd over docetaxel (T) 75 mg/m² als 1-uurs infusie, direct gevolgd door cisplatine (Cis) 75 mg/m² gedurende 30-60 minuten elke 3 weken (TCis), of docetaxel 75 mg/m² als 1-uurs infuus in combinatie met carboplatin (AUC 6 mg/ml.min) gedurende 30-60 minuten elke 3 weken, of vinorelbine (V) 25 mg/m² toegediend gedurende 6-10 minuten op dagen 1,8,15,22, gevolgd door cisplatine 100 mg/m² toegediend op dag 1 en herhaald elke 4 weken (VCis).

Overlevingsdata, mediane tijd tot progressie en response rates voor 2 armen van de studie zijn weergegeven in de onderstaande tabel:

	TCis n=408	VCis n=404	Statistische analyse
Totale overleving (Primair eindpunt):			
Mediane Overleving (maanden)	11,3	10,1	Risicoverhouding: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1-jaars overleving (%)	46	41	Vershil in behandeling: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
2-jaars overleving (%)	21	14	Vershil in behandeling: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Gemiddelde Tijd tot Progressie (weken):	22,0	23,0	Risicoverhouding: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Totale Responspercentage (%):	31,6	24,5	Vershil in behandeling: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

* Gecorrigeerd voor meervoudige vergelijkingen en stratificatie factoren (fase van de ziekte en plaats van de behandeling), gebaseerd op evalueerbare patiëntenpopulatie

Secundaire eindpunten waren o.a. verandering van pijn, global rating of quality of life door EuroQoL-5D, Lung Cancer Symptom Scale en veranderingen in de Karnofsky Performance Status. Resultaten van deze eindpunten ondersteunden de resultaten op de primaire eindpunten.

Voor de docetaxel/carboplatine combinatie kon noch equivalente, noch non-inferieure werkzaamheid in vergelijking met de referentiebehandeling VCis worden aangetoond.

Prostaatcancer

De veiligheid en werkzaamheid van docetaxel in combinatie met prednison of prednisolon in patiënten met hormoon ongevoelige gemetastaseerd prostaatcancer werden bestudeerd in een gerandomiseerd multicenter fase III onderzoek. Een totaal van 1006 patiënten met KPS \geq 60 werden gerandomiseerd in de volgende behandelgroepen:

- Docetaxel 75 mg/m² elke 3 weken gedurende 10 cycli
- Docetaxel 30 mg/m² wekelijks gedurende de eerste 5 weken in een cyclus van 6 weken, gedurende 5 cycli
- Mitoxantron 12 mg/m² elke 3 weken gedurende 10 cycli.

Alle drie de schema's werden in combinatie met continu prednison of prednisolon 5 mg tweemaal daags gegeven.

Patiënten die elke 3 weken docetaxel kregen, hadden een significante langere overall survival in vergelijking met de groep die behandeld werd met mitoxantron. De toename in overleving die gezien werd in de wekelijkse docetaxel arm was niet significant ten opzichte van de mitoxantron controle arm. Eindpunten betreffende werkzaamheid van de docetaxel armen versus de controle arm zijn

samengevat weergegeven in de onderstaande tabel:

Eindpunt	Docetaxel elke 3 weken	Docetaxel wekelijks	Mitoxantrone elke 3 weken
Aantal patiënten	335	334	337
Mediane overleving (maanden)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Hazard ratio	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-waarde#*	0,0094	0,3624	--
Aantal patiënten	291	282	300
PSA**response rate (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-waarde*	0,0005	<0,0001	--
Aantal patiënten	153	154	157
Pijn response rate (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-waarde*	0,0107	0,0798	--
Aantal patiënten	141	134	137
Tumor response rate (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-waarde*	0,1112	0,5853	--

Stratified log rank test

*Limiet voor statistische significantie=0.0175

**PSA: Prostate-Specific Antigen

Gezien het feit dat docetaxel in het wekelijkse schema een iets beter veiligheidsprofiel toonde t.o.v. docetaxel in het elke 3 weken schema, kan het zijn dat bepaalde patiënten voordeel hebben bij een wekelijks doseringsschema.

Er werd geen statistisch verschil gezien tussen de behandelgroepen op Global Quality of Life.

Adenocarcinoom van de maag

Een multicenter, open-label, gerandomiseerde studie was uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van docetaxel te beoordelen voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde adenocarcinoom van de maag, inclusief cardiacarcinoom, die voor deze gemetastaseerde aandoening niet eerder chemotherapie hadden ontvangen. In totaal zijn 445 patiënten met KPS > 70 behandeld met of docetaxel (T) (75 mg/m² op dag 1) in combinatie met cisplatine (C) (75 mg/m² op dag 1) en 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² per dag gedurende 5 dagen) of cisplatine (100 mg/m² op dag 1) en 5-fluorouracil (1000 mg/m² per dag gedurende 5 dagen). De duur van een behandelcyclus was 3 weken voor de TCF groep en 4 weken voor de CF groep. Het mediane aantal cycli toegediend per patiënt was 6 (met een bereik van 1-16) voor de TCF groep vergeleken met 4 (met een bereik van 1-12) voor de CF groep. De progressietijd (TTP) was het primaire eindpunt. De risicoverlaging van de progressie was 32,1% en geassocieerd met een significant langere TTP (p=0,0004) in het voordeel van de TCF groep. De gemiddelde overlevingskans was ook significant hoger (p=0,0201) in het voordeel van de TCF groep met een risicoverlaging van mortaliteit van 22,7%.

De resultaten van de werkzaamheid zijn opgesomd in de volgende tabel:

Werkzaamheid van docetaxel bij de behandeling van patiënten met adenocarcinoom van de maag

Eindpunt	TCF n=221	CF n=224
Mediane TTP (maanden) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Risicoratio (95% CI) *p-waarde	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Mediane overleving (maanden) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-jaarschatting (%)	18,4	8,8
Risicoratio (95% CI) *p-waarde	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Totale responspercentage (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-waarde	0,0106	
Progressieve ziekte als beste totale respons (%)	16,7	25,9

*Niet gelaagde logrank-test

Subgroep analyses tussen leeftijd, geslacht en afkomst waren consistent in het voordeel van de TCF groep vergeleken met de CF groep.

Een overlevingsupdate analyse uitgevoerd met een mediane follow-up tijd van 41,6 maanden liet geen statistisch significant verschil meer zien ook al was dit altijd in het voordeel van het TCF regime en toonde aan dat het voordeel van de TCF t.o.v. de CF duidelijk wordt gezien tussen de 18 en 30 maanden van de follow-up.

De gemiddelde kwaliteit van leven (QoL) en de klinische voordeelresultaten lieten consistent een verbetering zien in het voordeel van de TCF groep. Patiënten behandeld met TCF hadden een langere tijd tot 5% definitieve achteruitgang van hun algehele gezondheidsstatus op de QLQ-C30 vragenlijst ($p=0,0121$) en een langere tijd voor de definitieve verslechtering van de Karnofsky performance status ($p=0,0088$) vergeleken met patiënten behandeld met CF.

Hoofd-halskanker

- Inductie chemotherapie gevolgd door radiotherapie (TAX 323)

De veiligheid en werkzaamheid van docetaxel bij de inductietherapie van patiënten met plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (SCCHN) is geëvalueerd in een fase III multicenter, open-label, gerandomiseerd onderzoek (TAX323). In dit onderzoek werden 358 patiënten met inoperabel, lokaal gevorderd SCCHN en een WHO performance status van 0 of 1, gerandomiseerd in 1 of 2 behandelingsarmen. Patiënten in de docetaxel arm ontvingen 75mg/m² docetaxel (T), gevolgd door 75 mg/m² cisplatine (P), gevolgd door 750 mg/m² 5-fluorouracil (F) per dag als een continu durend infuus gedurende 5 dagen. Dit schema werd elke 3 weken gedurende 4 cycli gevolgd als tenminste een respons ($\geq 25\%$ afname van de tumorgrootte, tweedimensionaal gemeten) werd waargenomen na 2 cycli. Patiënten bij wie de ziekte niet verder ontwikkelde aan het eind van de chemotherapie, met een minimum interval van 4 weken en maximum interval van 7 weken, ondergingen gedurende 7 weken radiotherapie (RT) volgens de institutionele richtlijnen (TPF/RT). Patiënten in de vergelijkingsarm ontvingen 100 mg/m² cisplatine (P), gevolgd door 1000 mg/m² 5-fluorouracil (F) per dag gedurende 5 dagen. Dit schema werd elke 3 weken gedurende 4 cycli gevolgd als tenminste een respons ($\geq 25\%$ afname van de tumorgrootte, tweedimensionaal gemeten) werd

waargenomen na 2 cycli. Patiënten bij wie de ziekte niet verder ontwikkelde aan het eind van de chemotherapie, met een minimum interval van 4 weken en maximum interval van 7 weken, ondergingen gedurende 7 weken radiotherapie (RT) volgens de institutionele richtlijnen (PF/RT). Locoregionale radiotherapie werd gegeven met een conventionele fractie (1,8 Gy-2,0 Gy eenmaal daags gedurende 5 dagen per week tot een totale dosis van 66-70 Gy) of versnelde/hypergefractioneerde schema's van radiotherapie (tweemaal daags met een minimale fractie-interval van 6 uur gedurende 5 dagen per week). Een totaal van 70 Gy werd aanbevolen voor versnelde schema's en 74 Gy voor hypergefractioneerde schema's. Na chemotherapie werd operatieve resectie toegestaan, vóór of na radiotherapie. De patiënten in de TPF-arm ontvingen profylactisch antibiotica met 500 mg ciprofloxacine oraal tweemaal daags gedurende 10 dagen gestart op dag 5 van elke cyclus of een equivalent hiervan. Het primaire eindpunt van dit onderzoek, progressievrije overleving (PFS), was significant hoger in de TPF-arm vergeleken met de PF-arm, $p=0,0042$ (mediane PFS: 11,4 versus 8,3 maanden respectievelijk) met een totale mediane follow-up tijd van 33,7 maanden. De mediane gemiddelde overlevingskans was significant hoger in het voordeel van de TPF-arm vergeleken met de PF-arm (mediane OS: 18,6 versus 14,5 maanden respectievelijk) met een risicoverlaging van de mortaliteit van 28%, $p=0,0128$.

De resultaten van de werkzaamheid zijn opgesomd in de volgende tabel:

Werkzaamheid van docetaxel bij de inductietherapie van patiënten met inoperabel lokaal gevorderd SCCHN (Intent-to-Treat Analyse)

Eindpunt	Docetaxel + Cis + 5-FU n=177	Cis + 5-FU n=181
Mediane progressievrije overleving (maanden) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Aangepast hazard ratio (95% CI) *p-waarde	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Mediane progressie-vrije overleving (maanden) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Aangepast Hazard ratio (95% CI) **p-waarde	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Beste totale respons op chemotherapie (%) (95% CI) ***p-waarde	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Beste totale respons op studiebehandeling [chemotherapie +/- radiotherapie] (%) (95% CI) ***p-waarde	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Mediane duur op respons op chemotherapie ± radiotherapie (maanden) (95% CI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Hazard ratio (95% CI) **p-waarde	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Een hazard ratio van minder dan 1 in het voordeel van docetaxel + cisplatine + 5-FU
* Cox model (aanpassing voor primaire tumorplaats, T en N klinische fases en PSWHO)
** Logrank-test
*** χ^2 -test

Parameters voor de kwaliteit van leven

Patiënten behandeld met TPF ervaarden significant minder achteruitgang van hun algehele gezondheidsscore vergeleken met diegenen behandeld met PF (p=0,01, gebruikmakend van de EORTC QLQ-C30 schaal).

Klinisch voordeel parameters

De performance status schaal; voor hoofd-hals (PSS-HN) zijn dit de subschalen die de volgende zaken bepalen: begrijpbaarheid het taalgebruik, het vermogen om in het openbaar te eten en in hoeverre een normaal dieet wordt gevolgd; dit was significant in het voordeel van TPF vergeleken met PF.

De mediane tijd tot de eerste verslechtering van de WHO performance status was significant hoger in de TPF-arm vergeleken met PF. De mate van pijn score verbeterde tijdens de behandeling van beide groepen hetgeen adequaat pijnmanagement indiceerde.

- Inductie chemotherapie gevolgd door chemoradiotherapie (TAX 324)
- De veiligheid en werkzaamheid van docetaxel bij de inductietherapie van patiënten met lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (SCCHN) is geëvalueerd in een fase III multicenter, open-label, gerandomiseerd onderzoek (TAX 324). In dit onderzoek werden 501 patiënten met lokaal gevorderd SCCHN en een WHO performance status van 0 of 1, gerandomiseerd in 1 of 2 behandelingsarmen. De populatie bestond uit patiënten met technisch inoperabele ziekten, patiënten met een kleine kans op chirurgische genezing en patiënten die hoopten op orgaansparende chirurgie. De werkzaamheid en veiligheid waren alleen gericht op overlevingseindpunten en niet op het behoud van organen. Patiënten in de docetaxel-arm ontvingen 75 mg/m² docetaxel (T) via intraveneuze infusie op dag 1, gevolgd door 100 mg/m² cisplatine (P) toegediend als een 30 minuten tot 3 uur durende intraveneuze infusie, gevolgd door 1000 mg/m² 5-fluorouracil (F) per dag als een continue durende intraveneuze infusie van dag 1 tot dag 4. Deze schema's werden elke 3 weken herhaald gedurende 3 cycli. Patiënten bij wie de ziekte niet verder ontwikkelde, ondergingen chemoradiotherapie (CRT) volgens de institutionele richtlijnen (TPF/CRT). Patiënten in de vergelijkingsarm ontvingen 100 mg/m² cisplatine (P) toegediend als een 30 minuten tot 3 uur durende intraveneuze infusie op dag 1, gevolgd door 1000 mg/m² 5-fluorouracil (F) per dag als een continue durende intraveneuze infusie van dag 1 tot dag 5. Deze schema's werden elke 3 weken herhaald gedurende 3 cycli. Patiënten bij wie de ziekte niet verder ontwikkelde, ondergingen chemoradiotherapie (CRT) volgens de institutionele richtlijnen (PF/CRT).

Patiënten in beide behandelingsarmen ontvingen 7 weken CRT na inductie chemotherapie met een minimum interval van 3 weken en niet later dan 8 weken na het begin van de laatste cyclus (dag 22 tot dag 56 van de laatste cyclus). Carboplatine (AUC 1,5) werd tijdens de radiotherapie toegediend als een wekelijks 1 uur durende intraveneuze infusie tot maximaal 7 doses. Bestraling vond plaats via een megavoltage installatie gebruikmakend van eenmaal daagse fractionering (2 Gy per dag, 5 dagen per week gedurende 7 weken, totale dosis van 70 - 72 Gy). Een operatie op de primaire plaats en/of nek kon te allen tijde overwogen worden na beëindiging van de CRT. Alle patiënten van de docetaxel-arm ontvingen profylactisch antibiotica. Het primaire effectiviteitseindpunt van dit onderzoek, gemiddelde overlevingskans (OS) was significant hoger (logrank-test, p=0,0058) in de docetaxelarm vergeleken met de PF-arm (mediane OS: 70,6 versus 30,1 maanden respectievelijk) met een risicoverlaging van de mortaliteit van 30% vergeleken met de PF-arm (hazard ratio (HR)=0,70, 95% betrouwbaarheidsinterval (CI)=0,54 - 0,90) met een gemiddelde mediane follow-up tijd van 41,9 maanden. Het secundaire eindpunt, PFS, vertoonde een risicoverlaging van de progressie of dood van 29% en een verbetering in de mediane PFS van 22 maanden (35,5 maanden voor TPF en 13,1

maanden voor PF). Dit was ook statistisch significant met een HR van 0,71; 95% CI 0,56 - 0,90; logrank-test p=0,004.

De resultaten van de werkzaamheid zijn opgesomd in de volgende tabel:

Werkzaamheid van docetaxel bij de inductietherapie van patiënten met lokaal gevorderd SCCHN
(Intent-to-Treat Analyse)

Eindpunt	Docetaxel + Cis + 5-FU n=255	Cis + 5-FU n=246
Mediane totale overleving (maanden) (95% CI)	70,6 (49,0 - n.v.t.)	30,1 (20,9 - 51,5)
Hazard ratio (95% CI)	0,70 (0,54-0,90)	
*p-waarde	0,0058	
Mediane PFS (maanden) (95% CI)	35,5 (19,3 - n.v.t.)	13,1 (10,6-20,2)
Hazard ratio (95% CI)	0,71 (0,56-0,90)	
**p-waarde	0,004	
Beste totale respons (CR + PR) op chemotherapie (%) (95% CI)	71,8 (65,8 - 77,2)	64,2 (57,9 - 70,2)
***p-waarde	0,070	
Beste totale respons (CR + PR) op studiebehandeling [chemotherapie +/- chemoradiotherapie] (%) (95% CI)	76,5 (70,8 - 81,5)	71,5 (65,5 - 77,1)
***p-waarde	0,209	

Een hazard ratio van minder dan 1 in het voordeel van docetaxel + cisplatin + fluorouracil

* Onaangepaste logrank-test

** Onaangepaste logrank-test, niet aangepast voor meerdere vergelijkingen

*** χ^2 -test, niet aangepast voor meerdere vergelijkingen

N.v.t. = niet van toepassing

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van docetaxel zijn onderzocht in fase I studies bij kankerpatiënten na toediening van 20-115 mg/m². Het kinetisch profiel van docetaxel is dosisonafhankelijk en consistent met een driecompartimentenmodel met halfwaardetijden voor de α -, β - en γ -fasen van respectievelijk 4 minuten, 36 minuten en 11,1 uur. De late fase wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een relatief langzame efflux van docetaxel uit het perifere compartiment. Na toediening van een dosis van 100 mg/m² als een 1-uurs infuus werd een gemiddelde piekplasmaconcentratie van 3,7 μ g/ml bereikt met een corresponderende AUC van 4,6 uur. μ g/ml. Gemiddelde waarden voor de totale klaring en het steady-state verdelingsvolume waren respectievelijk 21 en 113 l/uur/m². Interindividuele variatie in de totale klaring was ongeveer 50%. Docetaxel is voor meer dan 95% gebonden aan plasma-eiwitten.

Een studie met C¹⁴-docetaxel is bij 3 kankerpatiënten uitgevoerd. Docetaxel werd zowel met de urine als de faeces uitgescheiden na cytochroom P450-gemedieerde oxidatieve metabolisatie van de tertbutylestergroep. Binnen 7 dagen was ongeveer 6% en 75% van de toegediende radioactiviteit respectievelijk renaal en faecaal uitgescheiden. Ongeveer 80% van de in de faeces teruggevonden

radioactiviteit werd gedurende de eerste 48 uur uitgescheiden in de vorm van 1 belangrijke inactieve metaboliet en 3 minder belangrijke inactieve metabolieten en zeer kleine hoeveelheden van het geneesmiddel in onveranderde vorm.

Met 577 patiënten uit de fase II-studies is een populatie farmacokinetische analyse uitgevoerd. De farmacokinetische parameters zoals geschat door het model, komen zeer goed overeen met die uit de fase I studies. De farmacokinetische eigenschappen van docetaxel werden niet beïnvloed door de leeftijd of het geslacht van de patiënt. Bij een klein aantal patiënten (n=23) met vermoedelijk (na klinisch-chemische analyse) lichte tot matige leverfunctiestoornissen (ALT en AST $\geq 1,5$ maal de ULN in combinatie met alkalische fosfatase $\geq 2,5$ maal de ULN) was de totale klaring met gemiddeld 27% verlaagd (zie rubriek 4.2). Docetaxelklaring was niet veranderd bij patiënten met lichte tot matige vochtretentie en er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met ernstige vochtretentie.

In combinatietherapie beïnvloedt docetaxel de klaring van doxorubicine en de plasmaspiegel van doxorubicinol (een metaboliet van doxorubicine) niet. De farmacokinetiek van docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide werden niet beïnvloed door gelijktijdige toediening.

Fase I studies, waarbij het effect van capecitabine op de farmacokinetiek van docetaxel en vice versa werd onderzocht, toonden geen effect aan van capecitabine op de farmacokinetiek van docetaxel (C_{max} en AUC) en geen effect van docetaxel op de farmacokinetiek van 5'-DFUR.

De klaring van docetaxel in combinatie met cisplatine was vergelijkbaar met de klaring zoals waargenomen bij monotherapie. Het farmacokinetisch profiel van cisplatine, toegediend vlak na docetaxel infusie is vergelijkbaar met die van cisplatine alleen.

De gecombineerde toediening van docetaxel, cisplatine en 5-fluorouracil in 12 patiënten met solide tumoren had geen invloed op de farmacokinetiek van elk individueel geneesmiddel.

Het effect van prednison op de farmacokinetiek van docetaxel, toegediend met standaard dexametason premedicatie is bestudeerd in 42 patiënten. Er werd geen effect van prednison op de farmacokinetiek van docetaxel gezien.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het carcinogene potentieel; van docetaxel is niet bestudeerd.

Uit de *in-vitro* micronucleus- en chromosoomaberratietest in CHO-K₁ cellen en uit de *in-vivo* micronucleustest bij de muis bleek docetaxel mutageen te zijn. Echter, docetaxel induceerde geen mutageniteit in de Ames-test of de CHO/HGPRT genmutatietest. Deze resultaten komen overeen met de farmacologische activiteit van docetaxel.

Ongewenste effecten op de testis in toxiciteitsstudies bij knaagdieren suggereren dat docetaxel de vruchtbaarheid bij de man kan verminderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Oplosmiddel:

Ethanol, watervrij

Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Gebruik geen apparatuur of hulpmiddelen van PVC. Docefrez is onverenigbaar met apparatuur en hulpmiddelen van PVC.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacon

24 maanden-

Gereconstitueerde oplossing

De gereconstitueerde oplossing bevat 24 mg/ml docetaxel en dient onmiddellijk na de bereiding te worden gebruikt.

De chemische en fysische gebruiksstabiliteit van de gereconstitueerde oplossing is aangetoond tijdens bewaring gedurende 8 uur bij 2°C tot 8°C of beneden 25°C. De infuusoplossing dient binnen 4 uur te worden gebruikt beneden 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk te worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de gehanteerde bewaartijd en – omstandigheden voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Dit zou normaal gesproken niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij reconstitutie en verdere verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet invriezen.

De injectieflacon bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde en verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Docefrez 80 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

Injectieflacon met poeder:

15 ml kleurloze glazen Type 1 injectieflacon met een grijze broombutylrubberen stop en een bloedrode aluminium flip-off seal.

Injectieflacon met oplosmiddel:

5 ml kleurloze glazen Type 1 injectieflacon met een grijze broombutylrubberen stop en een bruine aluminium flip-off seal.

Elke verpakking bevat:

- één injectieflacon met poeder met een enkele dosis van 80 mg docetaxel (plus 18% afvulvolume: 94,4 mg), en
- één injectieflacon met oplosmiddel met een enkele dosis van 4 ml oplosmiddel voor Docefrez (35,4% (g/g) ethanol in polysorbaat 80).

De afvulvolumes garanderen, na verdunning met de volledige inhoud van de bijbehorende injectieflacon met oplosmiddel, een minimaal extraheerbaar volume van gereconstitueerde oplossing met een concentratie van respectievelijk 20 mg of 80 mg docetaxel per injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Docetaxel is een antineoplastische stof en, zoals met andere potentieel cytotoxische substanties, dient er voorzichtigheid te worden betracht wanneer docetaxel-oplossingen worden verwerkt. Bij alle stappen dient een geschikte aseptische techniek te worden toegepast.

Indien docetaxel poeder, gereconstitueerde oplossing of oplossing voor infusie toch in contact met de huid komen, was deze dan onmiddellijk en grondig met zeep en water. Indien docetaxel poeder, gereconstitueerde oplossing of oplossing voor infusie toch in contact met slijmvliezen komen, was deze dan onmiddellijk en grondig met water.

Zowel de gereconstitueerde oplossing als de oplossing voor infusie dienen voorafgaand aan gebruik visueel gecontroleerd te worden. Oplossingen met een precipitaat dienen te worden weggegooid.

Gebruik geen apparatuur of hulpmiddelen van PVC. Docefrez is onverenigbaar met apparatuur en hulpmiddelen van PVC.

Docefrez poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Instructies voor reconstitutie

Meer dan één injectieflacon kan nodig zijn om de vereiste dosis voor de patiënt te verkrijgen. Een dosis van 140 mg docetaxel zou bijvoorbeeld één verpakking van 80 mg en drie verpakkingen van 20 mg vereisen. Het benodigde aantal Docefrez injectieflacons met poeder dient op kamertemperatuur gebracht te worden (tussen 15°C- 25°C) gedurende 5 minuten.

Met behulp van een injectiespuit met naald wordt de volledige inhoud van de juiste injectieflacon met oplosmiddel voor Docefrez opgezogen en geïnjecteerd in de betreffende Docefrez-injectieflacons met poeder.

Goed schudden om het poeder volledig te laten oplossen (het poeder zal binnen 90 seconden zijn opgelost).

De gereconstitueerde oplossing bevat ongeveer 24 mg/ml docetaxel en dient onmiddellijk na de bereiding te worden gebruikt.

Bereiding van de infusievloeistof

Na reconstitutie bevat elke injectieflacon een extraheerbaar volume van ongeveer 0,84 ml concentraat, overeenkomend met ongeveer 20 mg docetaxel.

Het volume aan concentraat (24 mg/ml docetaxel) dat overeenkomt met de vereiste dosis (mg) voor de patiënt, moet worden opgezogen (uit het juiste aantal injectieflacons) met behulp van geïnduceerde injectiespuiten voorzien van een naald.

Dit volume aan concentraat moet worden geïnjecteerd in een infusiezak of -fles van 250 ml die een 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing of een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie bevat.

Wanneer een dosis hoger dan 200 mg docetaxel toegediend moet worden, moet een groter volume aan infusievloeistof worden gebruikt, zodat een concentratie van 0,74 mg/ml docetaxel niet wordt overschreden in de uiteindelijke oplossing voor infusie.

De oplossing dient te worden gemengd door de infusiezak of -fles met de hand te zwenken.

Wijze van toediening

De docetaxel-oplossing voor infusie moet binnen 4 uur worden gebruikt en moet aseptisch worden toegediend als een 1-uurs infuus bij kamertemperatuur en normaal licht.

Afval

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland

tel: +31-23-5685501

fax: +31-23-5685505

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/630/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 10 mei 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**

- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

SUN Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polaris Avenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, zoals beschreven in versie 6 d.d. januari 2010, opgenomen in Module 1.8.1. van de aanvraag voor de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het middel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Risk Management plan

Niet van toepassing.

De aanvraag is gebaseerd op een referentiegeneesmiddel waarvoor geen veiligheidsaspecten, die specifieke activiteiten voor risicominimalisatie vergen, zijn vastgesteld.

PSUR's

Het indieningsschema voor PSUR's dient analoog te zijn aan dat voor het referentiegeneesmiddel.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Doos 20 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Docefrez 20 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie
Docetaxel

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

Elke injectieflacon met poeder voor eenmalig gebruik bevat 20 mg docetaxel (watervrij). Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat 24 mg docetaxel.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Oplosmiddel:
Polysorbaat 80 en ethanol (watervrij)

Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon met poeder
1 injectieflacon met oplosmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Verdunnen voor gebruik. **Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Intraveneus gebruik, na reconstitutie en verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

CYTOTOXISCH.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast

Niet invriezen

De injectieflacon bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/630/001

13. PARTIJNUMMER

Charge:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket voor injectieflacon met poeder 20 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Docefrez 20 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Docetaxel

Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Verdunnen voor gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Charge:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

20 mg docetaxel (watervrij)

Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat 24 mg docetaxel (watervrij).

6. OVERIGE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CYTOTOXISCH

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het gebruik

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket voor injectieflacon met oplosmiddel voor Docefrez 20 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Oplosmiddel voor Docefrez 20 mg

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Vooraf de bijsluiter lezen

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Charge:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml oplosmiddel (35,4% g/g ethanol in polysorbaat 80)

6. OVERIGE

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

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

Doos 80 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Docefrez 80 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie
Docetaxel

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

Elke injectieflacon met poeder voor eenmalig gebruik bevat 80 mg docetaxel (watervrij) Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat 24 mg docetaxel.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Oplosmiddel:
Polysorbaat 80 en ethanol, watervrij

Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon met poeder
1 injectieflacon met oplosmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Verdunnen voor gebruik. **Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Intraveneus gebruik, na reconstitutie en verdunning.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

CYTOTOXISCH

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het gebruik

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast

Niet invriezen

De injectieflacon bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/630/002

13. PARTIJNUMMER

Charge:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket voor injectieflacon met poeder 80 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Docefrez 80 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Docetaxel

Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Verdunnen voor gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Charge:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

80 mg docetaxel (watervrij)
Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat 24 mg docetaxel (watervrij).

6. OVERIGE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CYTOTOXISCH
Speciale voorzorgsmaatregelen voor het gebruik

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket voor injectieflacon met oplosmiddel voor Docefrez 80 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Oplosmiddel voor Docefrez 80 mg

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Vooraf de bijsluiter lezen

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Charge:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

4 ml oplosmiddel (35,4% g/g ethanol in polysorbaat 80)

6. OVERIGE

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

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Docefrez 20 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie Docetaxel

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door vóórdat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Docefrez en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Docefrez gebruikt
3. Hoe wordt Docefrez gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Docefrez
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS DOCEFREZ EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Docefrez bevat de werkzame stof docetaxel. Docetaxel, een stof die wordt verkregen uit de naalden van de taxusboom, behoort tot een groep van geneesmiddelen tegen kanker genaamd taxoïden.

Docefrez wordt, hetzij alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen, gebruikt voor de behandeling van de volgende vormen van kanker:

- gevorderde borstkanker, hetzij alleen of in combinatie met doxorubicine, of trastuzumab of capecitabine
- vroege borstkanker waarbij wel of geen lymfeklieren betrokken zijn, in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide
- niet-kleincellig longkanker (NSCLC), hetzij alleen of in combinatie met cisplatine
- prostaatkanker, in combinatie met prednison of prednisolon
- uitgezaaide maagkanker, in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil
- hoofdhalsskanker, in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U DOCEFREZ GEBRUIKT

Gebruik Docefrez niet als

- u allergisch (overgevoelig) bent voor docetaxel of voor één van de andere bestanddelen van Docefrez.
- het aantal witte bloedcellen te laag is.
- u een ernstige leverziekte heeft.

Wees extra voorzichtig met Docefrez

Informeer uw arts als u last heeft van:

- hartproblemen
- leverproblemen
- nierproblemen

Alvorens elke behandeling met Docefrez, zullen bloedmonsters worden afgenomen om te controleren

of u voldoende bloedcellen en voldoende leverfunctie heeft.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of verpleegkundige als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt; dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Informeer uw arts in het bijzonder wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt die één van de volgende werkzame bestanddelen bevatten:

- ritonavir en andere proteaseremmers, die worden gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie/AIDS
- ketoconazol en itraconazol, die worden gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties
- cyclosporine, dat wordt gebruikt om uw immuunsysteem te onderdrukken (bijv. na een transplantatie)
- erythromycine, een antibioticum dat wordt gebruikt bij bacteriële infecties.

Zwangerschap

Vraag uw arts om advies voordat u medicatie krijgt.

Docefrez mag NIET worden toegediend als u zwanger bent, tenzij dit specifiek wordt voorgeschreven door uw arts.

U mag niet zwanger raken tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en u moet voldoende voorbehoedmiddelen gebruiken tijdens de behandeling omdat Docefrez schadelijk kan zijn voor de ongeboren vrucht. Indien u zwanger raakt tijdens uw behandeling, moet u direct uw arts informeren.

Als u als man wordt behandeld met Docefrez wordt u geadviseerd geen kind te verwekken tijdens en tot en met 6 maanden na de behandeling en u moet advies vragen met betrekking tot het bewaren van zaadcellen voorafgaand aan de behandeling omdat docetaxel de mannelijke vruchtbaarheid kan aantasten.

Borstvoeding

U mag GEEN borstvoeding geven terwijl u met Docefrez wordt behandeld.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen onderzoek verricht naar het effect van Docefrez op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Vanwege het feit dat het gebruik van Docefrez echter kan leiden tot duizeligheid, vermoeidheid en flauwvallen, mag u niet rijden of machines bedienen als u een van deze bijwerkingen ondervindt.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Docefrez

Het oplosmiddel bevat kleine hoeveelheden ethanol (alcohol), minder dan 100 mg per dosis.

3. HOE WORDT DOCEFREZ GEBRUIKT

Uw arts zal uw dosis berekenen op basis van uw lichaamsoppervlakte in m² (afhankelijk van gewicht en lengte) en uw algehele gezondheidsconditie.

Docefrez zal bij u toegediend worden door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg in het ziekenhuis. Het wordt toegediend via een infuus in een ader (intraveneuze infusie) gedurende een periode van ongeveer een uur. Gewoonlijk zal u elke drie weken een infusie met Docefrez krijgen.

Uw arts kan de hoogte en/of de frequentie van de dosering aanpassen afhankelijk van uw bloedtesten, uw algehele gezondheidsconditie en het optreden van bepaalde bijwerkingen. Informeer uw arts of verpleegkundige wanneer u koorts, diarree, zweren in de mond, een verstijfd gevoel heeft of het gevoel dat uw ledematen “slapen”.

Uw arts kan u voorafgaand of tijdens de behandeling met Docefrez andere geneesmiddelen voorschrijven:

- om allergische reacties en vochtstuwings te minimaliseren (voorbehandeling met een oraal corticoïd zoals dexamethason),
- om uw beenmerg te stimuleren meer bloedcellen aan te maken (bijv. filgrastim).

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of verpleegkundige.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Docefrez bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De frequentie van de bijwerkingen kan variëren en wordt als volgt gedefinieerd:

- zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- vaak: komt voor bij 1 tot 10 van de 100 gebruikers
- soms: komt voor bij 1 tot 10 van de 1.000 gebruikers
- zelden: komt voor bij 1 tot 10 van de 10.000 gebruikers
- zeer zelden: komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers
- onbekend: frequentie kan niet worden ingeschat met de beschikbare gegevens.

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen van Docefrez als enig middel toegediend, zijn: verlaging van het aantal rode bloedcellen of witte bloedcellen, haaruitval, misselijkheid, braken, zweren in de mond, diarree en vermoeidheid (alle zeer vaak voorkomende bijwerkingen).

Informeer uw arts of verpleegkundige onmiddellijk tijdens of kort na de infusie als u één van de volgende symptomen of allergische reacties vertoont (zeer vaak):

- blozen, huidreacties, jeuk
- beklemmend gevoel op de borst, moeite met ademen
- koorts of rillingen
- rugpijn
- lage bloeddruk.

Overige zeer vaak voorkomende bijwerkingen:

- koorts*: waarschuw onmiddellijk uw arts of verpleegkundige
- infecties, waaronder longontsteking en bloedvergiftiging
- verlaging van het aantal rode bloedcellen (anemie, met symptomen zoals bleekheid, zwakte)
- verlaging van het aantal witte bloedcellen (waardoor u mogelijk gevoeliger bent voor infecties)
- verlaging van het aantal bloedplaatjes (verhoogd risico op onverwachte bloedingen)
- allergische reacties (zie hierboven)
- hoofdpijn*, slapeloosheid*
- verstijfd gevoel of het gevoel dat de ledematen “slapen”, veranderde smaak (ten gevolge van zenuwbeschadiging)
- pijn in de gewrichten of spieren
- oogontsteking of toegenomen traanvorming
- zwelling veroorzaakt door verstoorde afvoer van lymfevocht

- zwelling van de handen, voeten, benen
- kortademigheid, hoesten*
- loopneus; keel- en neusontsteking*
- neusbloedingen
- zweren in de mond
- misselijkheid, braken, indigestie*, buikpijn*
- diarree, constipatie*
- haaruitval
- roodheid en zwelling van de handpalmen of voetzolen waardoor uw huid kan vervellen (dit kan ook optreden op de armen, het gezicht of het lichaam)*
- verandering van de kleur van uw nagels*, die vervolgens kunnen loslaten
- spierpijn, rugpijn of botpijn*
- verandering of uitblijven van de menstruatie*
- vermoeidheid, pijn, griepachtige verschijnselen*
- verlies van eetlust (anorexia), gewichtstoename of gewichtsverlies*

Vaak voorkomende bijwerkingen:

- schimmelinfectie in de mond (orale candidiasis)
- uitdroging
- duizeligheid, verslechterd gehoor
- afname van de bloeddruk (hypotensie), hartfalen; onregelmatige hartslag (aritmie)
- droge mond, moeilijkheden met slikken of pijn bij slikken, ontsteking van de slokdarm (oesofagitis)
- bloeding
- verhoogde leverenzymen (in bloedtests)

Soms voorkomende bijwerkingen:

- flauwvallen
- huidreacties, ontsteking van de aderen of zwelling op de injectieplaats
- ontsteking van de dikke darm, dunne darm; darmperforatie
- bloedstolsels.

Het toedienen van Docefrez in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker, kan de frequentie of ernst van sommige bijwerkingen doen toenemen. Bijwerkingen die zijn gemarkeerd met een ‘*’ zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met Docefrez in combinatietherapie.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

5. HOE BEWAART U DOCEFREZ

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Docefrez niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de injectieflacon na EXP.

De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet invriezen.

De injectieflacon bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk na de bereiding te worden gebruikt.

De chemische en fysische gebruiksstabiliteit van de gereconstitueerde oplossing is aangetoond tijdens bewaring gedurende 8 uur bij 2°C tot 8°C of beneden 25°C, en voor de infuusoplossing tijdens bewaring gedurende 4 uur bij kamertemperatuur.

De oplossing voor infusie dient binnen 4 uur beneden 25°C te worden gebruikt.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Docefrez

Het werkzame bestanddeel is docetaxel. [Docefrez 20 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie]. Elke injectieflacon bevat 20 mg docetaxel (watervrij). Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat 24 mg docetaxel. Het oplosmiddel bevat 35,4% g/g ethanol en polysorbaat 80.

Hoe ziet Docefrez er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Docefrez 20 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

Injectieflacon met poeder: Docefrez is een wit gelyofiliseerd poeder, dat wordt geleverd in een

kleurloze glazen injectieflacon met een grijze latexvrije rubberen stop en een groene aluminium seal.

Injectieflacon met oplosmiddel: 1 ml heldere, kleurloze oplossing, die wordt geleverd in een glazen injectieflacon met een grijze latexvrije rubberen stop en een blauwe aluminium seal.

Elke verpakking bevat: 1 injectieflacon met poeder en 1 injectieflacon met oplosmiddel.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland

tel. +31 (0)23 568 5501

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

The Netherlands

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelen Bureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

INSTRUCTIE VOOR DE BEREIDING VAN DOCEFREZ 20 MG, POEDER EN OPLOSMIDDEL VOOR CONCENTRAAT VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE

Het is belangrijk dat u deze instructie volledig leest voordat u de Docefrez gereconstitueerde oplossing of de Docefrez infusievloeistof bereidt.

1. SAMENSTELLING

Docefrez 20 mg is een wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder van 20 mg (plus 22% afvulvolume: 24,4 mg docetaxel (watervrij)). Het oplosmiddel voor Docefrez is een 35,4% g/g oplossing van ethanol (watervrij) in polysorbaat 80. Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat 24 mg docetaxel.

2. PRESENTATIE

Docefrez is verkrijgbaar in injectieflacons met een enkele dosis.

Elke verpakking Docefrez 20 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat een injectieflacon met een enkele dosis docetaxel (watervrij) (20 mg met een overeenkomstig afvulvolume van 24,4 mg als gelyofiliseerd poeder) en een overeenkomstige injectieflacon met een enkele dosis van 1 ml oplosmiddel, bestaande uit 35,4% (g/g) ethanol (watervrij) in polysorbaat 80.

Het afvulvolume garandeert, na verdunning met de volledige inhoud van de bijbehorende injectieflacon met oplosmiddel voor Docefrez, een minimaal extraheerbaar volume van gereconstitueerde oplossing van 0,84 ml met 20 mg docetaxel (watervrij).

Injectieflacons Docefrez dienen te worden bewaard in de koelkast. Niet invriezen. Docefrez dient niet te worden gebruikt na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de injectieflacons.

2.1 Docefrez 20 mg injectieflacons met poeder

Docefrez 20 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

- Docefrez 20 mg injectieflacon bevat een wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder in een 5 ml buisvormige kleurloze glazen injectieflacon met een grijze rubberen stop van 20 mm en een donkergroene aluminium flip-off seal.
- Elke Docefrez 20 mg injectieflacon bevat 20 mg docetaxel (watervrij) (plus 22% afvulvolume: 24,4 mg docetaxel).

2.2 Docefrez 20 mg injectieflacons met oplosmiddel

Het oplosmiddel voor Docefrez bevat 35,4% g/g ethanol in polysorbaat 80.

Oplosmiddel voor Docefrez 20 mg, poeder voor oplossing voor infusie

- De Docefrez 20 mg injectieflacon met oplosmiddel is een 1 ml kleurloze buisvormige glazen Type 1 injectieflacon met een grijze broombutylrubberen stop van 20 mm en een donkerblauwe aluminium flip-off seal van 20 mm.

- Elke Docefrez 20 mg injectieflacon met oplosmiddel bevat 1 ml van 35,4% g/g ethanol in polysorbaat 80.

De afvulvolumes garanderen, na verdunning met de volledige inhoud van de bijbehorende injectieflacon met oplosmiddel, een minimaal extraheerbaar volume van gereconstitueerde oplossing met een concentratie van respectievelijk 20 mg of 80 mg docetaxel per injectieflacon.

3. AANBEVELINGEN VOOR VEILIG GEBRUIK

Docefrez is een antineoplastische stof zodat, net als bij andere potentieel toxische stoffen, voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer Docefrez-oplossingen worden gehanteerd en bereid. Het gebruik van handschoenen wordt aangeraden.

Indien Docefrez poeder, gereconstitueerde oplossing of infusievloeistof toch in contact met de huid komen, was dan onmiddellijk en grondig met zeep en water. Indien Docefrez poeder, gereconstitueerde oplossing of infusievloeistof toch in contact met slijmvliezen komen, was dan onmiddellijk en grondig met water.

4. BEREIDING TEN BEHOEVE VAN INTRAVENEUZE TOEDIENING

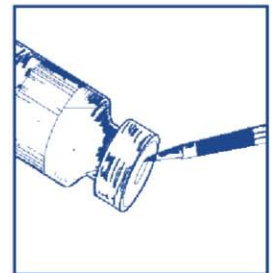
Gebruik geen apparatuur of hulpmiddelen van pvc. Docefrez is onverenigbaar met apparatuur en hulpmiddelen van pvc.

Docefrez poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.



4.1 Reconstitutie van Docefrez poeder voor oplossing voor infusie

4.1.1 Indien de injectieflacons in de koelkast worden bewaard, laat dan het benodigde aantal doosjes Docefrez gedurende 5 minuten bij kamertemperatuur (beneden 25°C) staan.



4.1.2 Zuig de volledige inhoud van de injectieflacon met oplosmiddel voor Docefrez aseptisch op (door de flacon deels om te draaien) in een injectiespuit waarop een naald is geplaatst.



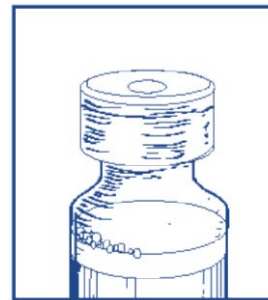
4.1.3 Injecteer de volledige inhoud van de injectiespuit in de corresponderende Docefrez-injectieflacon.

4.1.4 Verwijder de injectiespuit en -naald en schud voorzichtig totdat het poeder volledig is opgelost.



- 4.1.5** Laat de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing gedurende 5 minuten bij kamertemperatuur (beneden 25°C) staan en controleer vervolgens of de oplossing homogeen en helder is.

De gereconstitueerde oplossing bevat ongeveer 24 mg/ml docetaxel en dient onmiddellijk na de bereiding te worden gebruikt. De chemische en fysische stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing is echter aangetoond tijdens bewaring gedurende 8 uur bij 2°C tot 8°C of bij kamertemperatuur (beneden 25°C).

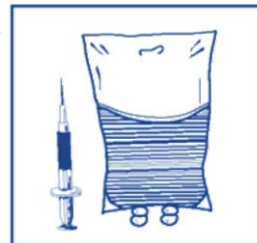


4.2 Bereiding van de infusievloeistof

- 4.2.1** Meer dan een injectieflacon met gereconstitueerde oplossing kan nodig zijn om de vereiste dosis voor de patiënt te verkrijgen. Gebruik, op basis van de vereiste dosis voor de patiënt uitgedrukt in mg, geïndividueerde injectiespuiten die zijn voorzien van een naald om het overeenkomstige volume uit het benodigde aantal injectieflacons met gereconstitueerde oplossing aseptisch op te zuigen. Bijvoorbeeld, een dosis van 140 mg docetaxel zou een verpakking van 80 mg en drie verpakkingen van 20 mg vereisen. De gereconstitueerde oplossing bevat 24 mg/ml docetaxel, hetgeen overeenkomt met een extraheerbaar volume van ongeveer 20 mg/0,84 ml en 80 mg/3,36 ml.



- 4.2.2** Injecteer het benodigde volume aan gereconstitueerde oplossing in een infusiezak of -fles met 250 ml infusievloeistof die een 5% glucoseoplossing of natriumchlorideoplossing voor infusie 9 mg/ml (0,9%) bevat. Wanneer een dosis hoger dan 200 mg docetaxel toegediend moet worden, gebruik dan een groter volume aan infusievloeistof, zodat een concentratie van 0,74 mg/ml docetaxel niet wordt overschreden.



- 4.2.3** Meng de inhoud van de infusiezak of -fles met infusievloeistof door de zak of fles met de hand te zwenken.



- 4.2.4** De Docefrez-infusievloeistof moet binnen 4 uur worden gebruikt en moet aseptisch worden toegediend als een 1-uurs infuus bij kamertemperatuur (beneden 25°C) en normaal licht.

4.2.5 Zoals met alle parenterale producten moeten de Docefrez-gereconstitueerde oplossing en infusievloeistof vóór gebruik visueel worden gecontroleerd. Oplossingen met een precipitaat mogen niet worden gebruikt.



5. AFVAL

Alle materialen die bij de verdunning en toediening zijn gebruikt, dienen volgens standaardvoorschriften vernietigd te worden.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Docefrez 80 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie Docetaxel

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door vóóordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Docefrez en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Docefrez gebruikt
3. Hoe wordt Docefrez gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Docefrez
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS DOCEFREZ EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Docefrez bevat de werkzame stof docetaxel. Docetaxel, een stof die wordt verkregen uit de naalden van de taxusboom behoort tot een groep van geneesmiddelen tegen kanker genaamd taxoïden.

Docefrez wordt, hetzij alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen, gebruikt voor de behandeling van de volgende vormen van kanker

- : gevorderde borstkanker, hetzij alleen of in combinatie met doxorubicine, of trastuzumab of capecitabine
- vroege borstkanker waarbij wel of geen lymfeklieren betrokken zijn, in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide
- niet-kleincellig longkanker (NSCLC) kan Docefrez hetzij alleen of in combinatie met cisplatine
- prostaatkanker, in combinatie met prednison of prednisolon
- uitgezaaide maagkanker, in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil
- hoofdhalskanker, in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U DOCEFREZ GEBRUIKT

Gebruik Docefrez niet als

- u allergisch (overgevoelig) bent voor docetaxel of voor één van de andere bestanddelen van Docefrez.
- het aantal witte bloedcellen te laag is.
- u een ernstige leverziekte heeft.

Wees extra voorzichtig met Docefrez

Informeer uw arts als u last heeft van:

- hartproblemen
- leverproblemen

- nierproblemen

Alvorens elke behandeling met Docefrez, zullen bloedmonsters worden afgenomen om te controleren of u voldoende bloedcellen en voldoende leverfunctie heeft.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of verpleegkundige als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt; dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Informeer uw arts in het bijzonder wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt die één van de volgende werkzame bestanddelen bevatten:

- ritonavir en andere proteaseremmers, die worden gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie/AIDS
- ketoconazol en itraconazol, die worden gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties
- cyclosporine, dat wordt gebruikt om uw immuunsysteem te onderdrukken (bijv. na een transplantatie)
- erythromycine, een antibioticum dat wordt gebruikt bij bacteriële infecties

Zwangerschap

Vraag uw arts om advies voordat u medicatie krijgt.

Docefrez mag NIET worden toegediend als u zwanger bent, tenzij dit specifiek wordt voorgeschreven door uw arts.

U mag niet zwanger raken tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en u moet voldoende voorbehoedmiddelen gebruiken tijdens de behandeling omdat Docefrez schadelijk kan zijn voor de ongeboren vrucht. Indien u zwanger raakt tijdens uw behandeling, moet u direct uw arts informeren.

Als u als man wordt behandeld met Docefrez wordt u geadviseerd geen kind te verwekken tijdens en tot en met 6 maanden na de behandeling en u moet advies vragen met betrekking tot het bewaren van zaadcellen voorafgaand aan de behandeling omdat docetaxel de mannelijke vruchtbaarheid kan aantasten.

Borstvoeding

U mag GEEN borstvoeding geven terwijl u met Docefrez wordt behandeld.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen onderzoek verricht naar het effect van Docefrez op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Vanwege het feit dat het gebruik van Docefrez echter kan leiden tot duizeligheid, vermoeidheid en flauwvallen, mag u niet rijden of machines bedienen als u een van deze bijwerkingen ondervindt.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Docefrez

Het oplosmiddel bevat kleine hoeveelheden ethanol (alcohol), minder dan 100 mg per dosis.

3 HOE WORDT DOCEFREZ GEBRUIKT

Uw arts zal uw dosis berekenen op basis van uw lichaamsoppervlakte in m² (afhankelijk van gewicht en lengte) en uw algehele gezondheidsconditie.

Docefrez zal bij u toegediend worden door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg in het ziekenhuis. Het wordt toegediend via een infuus in een ader (intraveneuze infusie) gedurende een periode van ongeveer een uur. Gewoonlijk zal u elke drie weken een infusie met Docefrez krijgen.

Uw arts kan de hoogte en/of de frequentie van de dosering aanpassen afhankelijk van uw bloedtesten, uw algehele gezondheidsconditie en het optreden van bepaalde bijwerkingen. Informeer uw arts of verpleegkundige wanneer u koorts, diarree, zweren in de mond, een verstijfd gevoel of het gevoel dat uw ledematen “slapen”.

Uw arts kan u voorafgaand of tijdens de behandeling met Docefrez andere geneesmiddelen voorschrijven:

- om allergische reacties en vochtstuwning te minimaliseren (voorbehandeling met een oraal corticoïd zoals dexamethason),
- om uw beenmerg te stimuleren meer bloedcellen aan te maken (bijv. filgrastim).

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of verpleegkundige.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Docefrez bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De frequentie van de bijwerkingen kan variëren en wordt als volgt gedefinieerd:

- zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- vaak: komt voor bij 1 tot 10 van de 100 gebruikers
- soms: komt voor bij 1 tot 10 van de 1.000 gebruikers
- zelden: komt voor bij 1 tot 10 van de 10.000 gebruikers
- zeer zelden: komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers
- onbekend: frequentie kan niet worden ingeschat met de beschikbare gegevens.

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen van Docefrez als enig middel toegediend zijn: verlaging van het aantal rode bloedcellen of witte bloedcellen, haaruitval, misselijkheid, braken, zweren in de mond, diarree en vermoeidheid (alle zeer vaak voorkomende bijwerkingen).

Informeer uw arts of verpleegkundige onmiddellijk tijdens of kort na de infusie als u één van de volgende symptomen of allergische reacties vertoont (zeer vaak):

- blozen, huidreacties, jeuk
- beklemmend gevoel op de borst, moeite met ademen
- koorts of rillingen
- rugpijn
- lage bloeddruk.

Overige zeer vaak voorkomende bijwerkingen:

- koorts*: waarschuw onmiddellijk uw arts of verpleegkundige
- infecties, waaronder longontsteking en bloedvergiftiging
- verlaging van het aantal rode bloedcellen (anemie, met symptomen zoals bleekheid, zwakte)
- verlaging van het aantal witte bloedcellen (waardoor u mogelijk gevoeliger bent voor infecties)
- verlaging van het aantal bloedplaatjes (verhoogd risico op onverwachte bloedingen)
- allergische reacties (zie hierboven)
- hoofdpijn*, slaperigheid*
- verstijfd gevoel of het gevoel dat de ledematen “slapen”, veranderde smaak (ten gevolge van zenuwbeschadiging)

- pijn in de gewrichten of spieren
- oogontsteking of toegenomen traanvorming
- zwelling veroorzaakt door verstoorde afvoer van lymfevocht
- zwelling van de handen, voeten, benen
- kortademigheid, hoesten*
- loopneus; keel- en neusontsteking*
- neusbloedingen
- zweren in de mond
- misselijkheid, braken, indigestie*, buikpijn*
- diarree, constipatie*
- haaruitval
- roodheid en zwelling van de handpalmen of voetzolen waardoor uw huid kan vervellen (dit kan ook optreden op de armen, het gezicht of het lichaam)*
- verandering van de kleur van uw nagels*, die vervolgens kunnen loslaten
- spierpijn, rugpijn of botpijn*
- verandering of uitblijven van de menstruatieperiode*
- vermoeidheid, pijn, griepachtige verschijnselen*
- verlies van eetlust (anorexia), gewichtstoename of gewichtsverlies*

Vaak voorkomende bijwerkingen:

- schimmelinfectie in de mond (orale candidiasis)
- uitdroging
- duizeligheid, verslechterd gehoor
- afname van de bloeddruk (hypotensie), hartfalen; onregelmatige hartslag (aritmie)
- droge mond, moeilijkheden met slikken of pijn bij slikken, ontsteking van de slokdarm (oesofagitis)
- bloeding
- verhoogde leverenzymen (in bloedtests)

Soms voorkomende bijwerkingen:

- flauwvallen
- huidreacties, ontsteking van de aderen of zwelling op de injectieplaats
- ontsteking van de dikke darm, dunne darm; darmperforatie
- bloedstolsels.

Het toedienen van Docefrez in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker, kan de frequentie of ernst van sommige bijwerkingen doen toenemen. Bijwerkingen die zijn gemarkeerd met een ‘*’ zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met Docefrez in combinatietherapie.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiters is vermeld, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

5. HOE BEWAART U DOCEFREZ

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Docefrez niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de injectieflacon na EXP.

De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet invriezen.

De injectieflacon bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk na de bereiding te worden gebruikt.

De chemische en fysische gebruiksstabiliteit van de gereconstitueerde oplossing is aangetoond tijdens bewaring gedurende 8 uur bij 2°C tot 8°C of beneden 25°C, en voor de infuusoplossing tijdens bewaring gedurende 4 uur bij kamertemperatuur.

De oplossing voor infusie dient binnen 4 uur beneden 25°C te worden gebruikt.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Docefrez

Het werkzame bestanddeel is docetaxel. [Docefrez 80 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat - voor oplossing voor infusie]. Elke injectieflacon bevat 80 mg docetaxel (watervrij). Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat 24 mg/ml docetaxel. Het volume van het concentraat is 4 ml. Het oplosmiddel bevat 35,4% g/g ethanol en polysorbaat 80.

Hoe ziet Docefrez er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Docefrez 80 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie
Injectieflacon met poeder: Docefrez is een wit gelyofiliseerd poeder, dat wordt geleverd in een kleurloze glazen injectieflacon met een grijze latexvrije rubberen stop en een rode aluminium seal.
Injectieflacon met oplosmiddel: 4 ml heldere, kleurloze oplossing, die wordt geleverd in een glazen injectieflacon met een grijze latexvrije rubberen stop en een bruine aluminium seal.

Elke verpakking bevat: 1 injectieflacon met poeder en 1 injectieflacon met oplosmiddel.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Magyarország

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelen Bureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

INSTRUCTIE VOOR DE BEREIDING VAN DOCEFEEZ 80 MG, POEDER EN OPLOSMIDDEL VOOR CONCENTRAAT VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE

Het is belangrijk dat u deze instructie volledig leest voordat u de Docefrez gereconstitueerde oplossing of de Docefrez infusievloeistof bereidt.

1. SAMENSTELLING

Docefrez 80 mg poeder is een wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder van 80 mg (plus 18% afvulvolume: 94,4 mg) docetaxel (watervrij). Het oplosmiddel voor Docefrez is een 35,4% g/g oplossing van ethanol (watervrij) in polysorbaat 80. Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat 24 mg docetaxel.

2. PRESENTATIE

Docefrez is verkrijgbaar in injectieflacons met een enkele dosis.

Elke verpakking Docefrez 80 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat een injectieflacon met een enkele dosis docetaxel (watervrij) (80 mg met een overeenkomstig afvulvolume van 94,4 mg) als gelyofiliseerd poeder en een overeenkomstige injectieflacon met een enkele dosis van 4,0 ml oplosmiddel, bestaande uit 35,4% (g/g) ethanol (watervrij) in polysorbaat 80.

Het afvulvolume garandeert, na verdunning met de volledige inhoud van de bijbehorende injectieflacon met oplosmiddel voor Docefrez, een minimaal extraheerbaar volume van gereconstitueerde oplossing van 3,36 ml met 80 mg docetaxel (watervrij).

Injectieflacons Docefrez dienen te worden bewaard in de koelkast. Niet invriezen. Docefrez dient niet te worden gebruikt na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de injectieflacons.

2.1 Docefrez 80 mg injectieflacons met poeder

Docefrez 80 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

- Docefrez 80 mg injectieflacon bevat een wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder in een 15 ml buisvormige kleurloze glazen injectieflacon met een grijze rubberen stop van 20 mm en een rode aluminium flip-off seal.
- Elke Docefrez 80 mg injectieflacon bevat 80 mg docetaxel (watervrij) (plus 18% afvulvolume: 94,4 mg docetaxel).

2.2 Docefrez 80 mg injectieflacons met oplosmiddel

Het oplosmiddel voor Docefrez is 35,4% g/g ethanol in polysorbaat 80.

Oplosmiddel voor Docefrez 80 mg, poeder voor oplossing voor infusie

- De Docefrez 80 mg injectieflacon met oplosmiddel is een 5 ml kleurloze buisvormige glazen Type 1 injectieflacon met een grijze broombutylrubberen stop van 20 mm en een bruine aluminium flip-off seal van 20 mm.

- Elke Docefrez 80 mg injectieflacon met oplosmiddel bevat 4 ml van 35,4% g/g ethanol in polysorbaat 80.

De afvulvolumes garanderen, na verdunning met de volledige inhoud van de bijbehorende injectieflacon met oplosmiddel, een minimaal extraheerbaar volume van gereconstitueerde oplossing met een concentratie van respectievelijk 20 mg of 80 mg docetaxel per injectieflacon.

3. AANBEVELINGEN VOOR VEILIG GEBRUIK

Docefrez is een antineoplastische stof zodat, net als bij andere potentieel toxische stoffen, voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer Docefrez oplossingen worden gehanteerd en bereid.

Het gebruik van handschoenen wordt aangeraden.

Indien Docefrez poeder, gereconstitueerde oplossing of infusievloeistof toch in contact met de huid komen, was dan onmiddellijk en grondig met zeep en water. Indien Docefrez poeder, gereconstitueerde oplossing of infusievloeistof toch in contact met slijmvliezen komen, was dan onmiddellijk en grondig met water.

4. BEREIDING TEN BEHOEVE VAN INTRAVENEUZE TOEDIENING

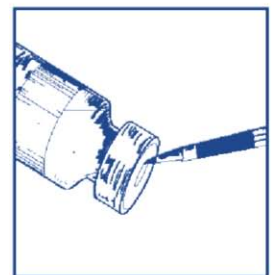
Gebruik geen apparatuur of hulpmiddelen van pvc. Docefrez is onverenigbaar met apparatuur en hulpmiddelen van pvc.

Docefrez poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.



4.1 Reconstitutie van Docefrez poeder voor oplossing voor infusie

4.1.1 Indien de injectieflacons in de koelkast worden bewaard, laat dan het benodigde aantal doosjes Docefrez gedurende 5 minuten bij kamertemperatuur (beneden 25°C) staan.



4.1.2 Zuig de volledige inhoud van de injectieflacon met oplosmiddel voor Docefrez aseptisch op (door de flacon deels om te draaien) in een injectiespuit waarop een naald is geplaatst.



4.1.3 Injecteer de volledige inhoud van de injectiespuit in de corresponderende Docefrez-injectieflacon.



4.1.4 Verwijder de injectiespuit en -naald en schud voorzichtig totdat het poeder volledig is opgelost.

- 4.1.5** Laat de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing gedurende 5 minuten bij kamertemperatuur (beneden 25°C) staan en controleer vervolgens of de oplossing homogeen en helder is.

De gereconstitueerde oplossing bevat ongeveer 24 mg/ml docetaxel en dient onmiddellijk na de bereiding te worden gebruikt. De chemische en fysieke stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing is echter aangetoond tijdens bewaring gedurende 8 uur bij 2°C tot 8°C of bij kamertemperatuur (beneden 25°C).

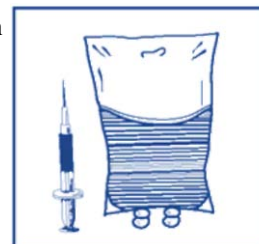


4.2 Bereiding van de infusievloeistof

- 4.2.1** Meer dan een injectieflacon met gereconstitueerde oplossing kan nodig zijn om de vereiste dosis voor de patiënt te verkrijgen. Gebruik, op basis van de vereiste dosis voor de patiënt uitgedrukt in mg, geïndiceerde injectiespuiten die zijn voorzien van een naald om het overeenkomstige volume uit het benodigde aantal injectieflacons met gereconstitueerde oplossing aseptisch op te zuigen. Bijvoorbeeld, een dosis van 140 mg docetaxel zou een verpakking van 80 mg en drie verpakkingen van 20 mg vereisen. De gereconstitueerde oplossing bevat 24 mg/ml docetaxel, hetgeen overeenkomt met een extraheerbaar volume van ongeveer 20 mg/0,84 ml en 80 mg/3,36 ml.



- 4.2.2** Injecteer het benodigde volume aan gereconstitueerde oplossing in een infusiezak of -fles met 250 ml infusievloeistof die een 5% glucoseoplossing of natriumchlorideoplossing voor infusie 9 mg/ml (0,9%) bevat. Wanneer een dosis hoger dan 200 mg docetaxel toegediend moet worden, gebruik dan een groter volume aan infusievloeistof, zodat een concentratie van 0,74 mg/ml docetaxel niet wordt overschreden.



- 4.2.3** Meng de inhoud van de infusiezak of -fles met infusievloeistof door de zak of fles met de hand te zwenken.



- 4.2.4** De Docefrez-infusievloeistof moet binnen 4 uur worden gebruikt en moet aseptisch worden toegediend als een 1-

uurs infuus bij kamertemperatuur (beneden 25°C) en normaal licht.

4.2.5 Zoals met alle parenterale producten moeten de Docefrez gereconstitueerde oplossing en infusievloeistof vóór gebruik visueel worden gecontroleerd. Oplossingen met een precipitaat mogen niet worden gebruikt.



5. AFVAL

Alle materialen die bij de verdunning en toediening zijn gebruikt, dienen volgens standaardvoorschriften vernietigd te worden