

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Docetaxel Accord 80 mg/4 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Docetaxel Accord 160 mg/8 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' konċentrat fih 20mg docetaxel.

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett wiehed ta' 1ml ta' konċentrat fih 20mg ta' docetaxel.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett wiehed ta' 4 ml ta' konċentrat fih 80 mg ta' docetaxel.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett wiehed ta' 8 ml ta' konċentrat fih 160 mg ta' docetaxel.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kull kunnett ta' 1 ml ta' konċentrat fih 0.5ml ta' ethanol anhydrous (395mg).

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kull kunnett ta' 4 ml ta' konċentrat fih 2 ml ta' ethanol anhydrous (1.58 g).

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kull kunnett ta' 8 ml ta' konċentrat fih 4 ml ta' ethanol anhydrous (3.16 g).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Il-konċentrat huwa soluzzjoni ta' kulur musfar ċar għal dak isfar jagħti fil-kanella.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tas-sider

Docetaxel Accord flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide huwa indikat għat-trattament miżjud f'pazjenti li għandhom:

- kanċer operabbli u li nfirex fil-glandoli limfatiċi tas-sider
- kanċer operabbli li ma nfirex fil-glandoli limfatiċi tas-sider

Għall-pazjenti li għandhom kanċer operabbli li ma nfirex fil-glandoli limfatiċi tas-sider, it-trattament miżjud għandu jintuża biss f'dawk il-pazjenti li huma eliġibbli biex jirċievu l-kimoterapija skont kriterji stabbiliti internazzjonalment għall-kura primarja ta' kanċer tas-sider li nqabad kmieni (ara sezzjoni 5.1).

Docetaxel Accord flimkien ma' doxorubicin huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider lokalment avvanzat jew dak metastatiku, li ma kienux ħadu qabel terapija ċitotossika għal din il-marda.

Docetaxel Accord meta jinghata waħdu huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider, lokalment avvanzat jew dak metastatiku, wara l-falliment ta' terapija ċitotossika. It-terapija preċedenti kellha tinkludi xi anthracycline jew xi sustanza alkilika.

Docetaxel Accord flimkien ma' trastuzumab huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, liema tumuri jesprimu bil-qawwa HER2, u li preċedentement ma kienux ħadu kimoterapija għall-mard metastatiku.

Docetaxel Accord flimkien ma' capecitabine huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider lokalment avvanzat jew dak metastatiku, wara l-falliment tal-kimoterapija ċitotossika. It-terapija preċedenti kellha tinkludi xi anthracycline.

Kanċer tal-pulmun mhux ta' l-għamla ta' ċelluli żgħar

Docetaxel Accord huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tal-pulmun lokalment avvanzat jew dak metastatiku li mhux ta' ċelluli żgħar wara falliment ta' kimoterapija ċitotossika li ngħatat qabel.

Docetaxel Accord flimkien ma' cisplatin huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tal-pulmun lokalment avvanzat jew dak metastatiku li mhux ta' ċelluli żgħar u li ma jistax jitneħħa f'pazjenti li ma kinux ħadu qabel terapija ċitotossika għal din il-marda.

Kanċer tal-prostata

Docetaxel Accord flimkien ma' prednisone jew prednisolone huwa indikat għat-trattament tal-kanċer metastatiku tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni.

Docetaxel Accord flimkien ma' terapija ta' deprivazzjoni tal-androġeni (AD, *androgen-deprivation therapy*), flimkien ma' prednisone jew prednisolone jew mingħajrhom, huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tal-prostata metastatiku sensitiv għall-ormoni.

Adenokarċinoma ta' l-istonku

Docetaxel Accord flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil huwa indikat fit-trattament ta' pazjenti li għandhom adenokarċinoma metastatika ta' l-istonku, inkluż l-adenokarċinoma tal-parti fejn l-istonku jingħaqad ma' l-esofagu, u li ma kienux ħadu l-kimoterapija qabel, għal mard metastatiku.

Kanċer tar-ras u ta' l-għonq

Docetaxel Accord flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil huwa indikat għat-trattament induttiv f'pazjenti b'kanċer tat-tip squamous tal-gilda, lokalment avvanzat, tar-ras u l-għonq.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

L-użu ta' docetaxel għandu jkun limitat biss f'oqsma speċjalizzati fl-għoti tal-kimoterapija ċitotossika u għandu jinghata biss taħt is-supervizjoni ta' tabib imħarreg fl-użu tal-kimoterapija kontra l-kanċer (ara sezzjoni 6.6).

Pożoloġija:

Għall-każijiet ta' kanċer tas-sider, ta' l-istonku, tal-pulmun fejn iċ-ċelluli mhux żgħar, u tar-ras u ta' l-għonq, il-premedikazzjoni, b'corticosteroid orali bħal dexamethasone 16 mg kuljum (e.g. 8 mg

darbtejn kuljum) għal 3 ijiem, mibdija jum 1 qabel it-tehid ta' docetaxel, sakemm mhux kontra-indikat, tista' tintuża (ara sezzjoni 4.4).

Għall-kanċer tal-prostata metastatiku reżistenti għall-kastrazzjoni, sakemm l-użu konkromittanti ta' prednisone jew prednisolone jista' jsir, il-mod irrakkomandat tal-premedikazzjoni, huwa t-tehid ta' 8 mg dexamethasone oralment, 12-il siegħa, 3 sigħat u siegħa 1, qabel l-infuzjoni ta' docetaxel (ara sezzjoni 4.4).

Għall-kanċer tal-prostata metastatiku sensitiv għall-ormoni, irrispettivament mill-użu konkromittanti ta' prednisone jew prednisolone, il-mod irrakkomandat tal-premedikazzjoni, huwa t-tehid ta' 8 mg dexamethasone oralment, 12-il siegħa, 3 sigħat u siegħa, qabel l-infuzjoni ta' docetaxel (ara sezzjoni 4.4).

Il-profilassi b'G-CSF tista' tintuża biex tnaqqas ir-riskju ta' effetti tossiċi ematoloġiċi.

Docetaxel jingħata bhala infuzjoni tul siegħa kull tliet ġimgħat.

Kanċer tas-sider

Fil-każ ta' trattament miżjud ta' kanċer operabbli tas-sider, li nfirex fil-glandoli limfatiċi u li ma nifirixx fil-glandoli limfatiċi, id-doża ta' docetaxel hija ta' 75 mg/m² li trid tingħata siegħa qabel doxorubicin 50 mg/m² u cyclophosphamide 500 mg/m², kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli (skeda ta' dożagg TAC) (ara ukoll l-aġġustamenti fid-Doża waqt it-trattament).

Fit-trattament ta' pazjenti li għandhom kanċer tas-sider lokalment avanzat jew dak metastatiku, id-doża irrakkomandat ta' docetaxel huwa 100 mg/m² meta jintuża waħdu. Meta jintuża għall-kura preferita, docetaxel 75 mg/m² jingħata flimkien ma' doxorubicin (50 mg/m²).

Flimkien ma' trastuzumab, id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 100 mg/m² kull tliet ġimgħat, b'trastuzumab jingħata darba fil-ġimgħa. Fi studju tal-pern l-infuzjoni inizjali ta' docetaxel inbdiet l-ghada ta' l-ewwel doża ta' trastuzumab. Id-doži sussegwenti ta' docetaxel kienu ngħataw immedjatament wara t-tehid komplet tal-infuzjoni ta' trastuzumab, jekk id-doża ta' qabel ta' trastuzumab kienet ittollerata sew. Għad-doża ta' trastuzumab u ta' kif għandu jingħata, ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' trastuzumab.

Flimkien ma' capecitabine, id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m² kull tliet ġimgħat, flimkien ma' capecitabine 1250 mg/m² darbtejn kuljum (fi żmien ta' 30 minuta wara l-ikel) għal ġimgħatejn, segwit b'perijodu ta' waqfien għal ġimgħa. Biex tkun ikkalkulata d-doża ta' capecitabine skont l-erja tal-wiċċ tal-ġisem, ara l-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor ta' capecitabine.

Kanċer tal-pulmun fejn iċ-ċelluli m'humix żgħar

F'pazjenti li qatt ma ħadu l-kimoterapija qabel u li qed jiġu ikkurati għall-kanċer tal-pulmun li mhux ta' ċelluli żgħar, is-sistema tad-doži irrakkomandata hija docetaxel 75 mg/m² segwit immedjatament b'cisplatin 75 mg/m² fuq perjodu ta' bejn 30 u 60 minuta. Għall-kura fejn il-kimoterapija preċedenti ibbażata fuq il-platinum falliet, id-doża irrakkomandata hija ta' 75 mg/m² bhala sustanza waħda.

Kanċer tal-prostata

Kanċer tal-prostata metastatiku reżistenti għall-kastrazzjoni

Id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m². Prednisone jew prednisolone meħud orali f'doża ta' 5 mg darbtejn kuljum, jingħata bla waqfien (ara sezzjoni 5.1).

Kanċer tal-prostata metastatiku sensitiv għall-ormoni

Id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m² kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli. Prednisone jew prednisolone meħud orali f'doża ta' 5 mg darbtejn kuljum, jista' jingħata bla waqfien.

Adenokarċinoma ta' l-istonku

Id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m² mogħtija bhala infuzjoni tul siegħa, segwita minn cisplatin 75 mg/m², bhala infuzjoni tul ta' 1 sa 3 sigħat (it-tnejn fl-ewwel jum biss), segwita minn 5-fluorouracil 750 mg/m² kuljum, mogħti bhala infuzjoni kontinwa fuq medda ta' 24 siegħa għal 5 ijiem, mibdija fit-tmiem ta' l-infuzjoni ta' cisplatin. It-trattament għandu jiġi ripetut kull tliet ġimgħat. Il-pazjenti għandhom jirċievu il-premedikazzjoni bl-anti-emetiċi u l-idratazzjoni xierqa qabel jingħata

cisplatin. Il-profilassi bil-G-CSF għandha tintuża biex tnaqqas ir-riskju ta' effetti tossiċi ematoloġiċi (Ara ukoll l-aġġustamenti fid-Doża waqt it-trattament).

Kanċer tar-ras u ta' l-għonq

Il-pazjenti għandhom jirċievu il-premedikazzjoni bl-anti-emetiċi u l-idratazzjoni xierqa (qabel u wara li jingħata cisplatin). Il-profilassi b'G-CSF tista' tintuża biex tnaqqas ir-riskju ta' effetti tossiċi ematoloġiċi. Il-pazjenti kollha tal-fergħa ta' docetaxel ta' l-istudji TAX323 u TAX324 irċevew profilassi bl-antibijotiċi

- Kimoterapija Induttiva segwita bi radjuterapija (TAX323)
Fit-trattament induttiv ta' kanċer inoperabbli tat-tip squamous cell tal-ġilda, li huwa lokalment avanzat, fir-ras u fl-għonq (SCCHN), id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m² bhala infużjoni tul ta' siegħa, segwita minn cisplatin 75 mg/m² f'tul ta' siegħa, fl-ewwel jum, segwit minn 5-fluorouracil bhala infużjoni mingħajr waqfien ta' 750 mg/m² kuljum għal ħamest ijiem. Dan ir-reġim jingħata kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli. Wara l-kimoterapija il-pazjenti għandhom jirċievu r-radjuterapija.
- Kimoterapija Induttiva segwita bi kimoradjuterapija (TAX324)
It-trattament induttiv ta' pazjenti li kellhom kanċer tat-tip squamous cell tar-ras u l-għonq (SCCHN) lokalment avanzat (li teknikalment ma jistax jitneħħa, bi probabilita baxxa ta' kura kirurġika u bi skop ta' preservazzjoni ta' l-organi), id-doża rrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m² bhala infużjoni tul ta' siegħa, segwita minn cisplatin 100 mg/m² f'tul ta' 30-minuta sa 3 sigħat, segwit minn 5-fluorouracil bhala infużjoni mingħajr waqfien ta' 1000 mg/m² kuljum minn jum 1 sa jum 4. Dan ir-reġim jingħata kull 3 ġimgħat għal 3 ċikli. Wara l-kimoterapija il-pazjenti għandhom jirċievu l-kimoradjuterapija.

Għall-modifikazzjonijiet fid-doži ta' cisplatin u 5-fluorouracil, ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott li tikkorrispondi.

Bidla fid-doża waqt il-kura:

Ġenerali

Docetaxel għandu jingħata meta l-għadd ta' ċelluli newtrofilici fid-demmm huwa $\geq 1,500$ ċelluli/mm³. F'pazjenti li kellhom jew id-deni flimkien man-newtopenija, l-għadd ta' ċelluli newtrofilici ta' < 500 ċelluli/mm³ għal aktar minn ġimgħa, jew reazzjonijiet severi jew kumulattivi fil-ġilda, jew newropatija severa u periferika, waqt it-terapija bid-docetaxel, id-doża ta' docetaxel trid titnaqqas minn 100 mg/m² għal 75 mg/m² u/jew minn 75 mg/m² għal 60 mg/m². Jekk il-pazjent ikollu xorta dawn ir-reazzjonijiet b'doża ta' 60 mg/m², it-trattament għandu jitwaqqaf.

Terapija miżjuda għal kanċer tas-sider

Il-prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li qed jirċievu docetaxel, doxorubicin u cyclophosphamide (TAC) bhala terapija miżjuda għall-kanċer tas-sider. Il-pazjenti li jkollhom newtopenija bid-deni u/jew infezzjoni newtopenika għandhom ikollhom id-doża ta' docetaxel imnaqqsa għal 60 mg/m² f'kull ċiklu ieħor li jkun imiss (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Il-pazjenti li jiżviluppaw stomatite ta' Grad 3 jew 4 għandhom ikollhom id-doża tagħhom imnaqqsa għal 60 mg/m².

Meta jintuża flimkien ma' cisplatin

F'dawk il-pazjenti li fil-bidu qegħdin jiehdu docetaxel 75 mg/m², flimkien ma' cisplatin, u meta l-għadd tal-plejtlits lahaq il-livell baxx (in-nadir) ta' $< 25,000$ ċelluli/mm³, waqt il-kors preċedenti ta' terapija, jew f'pazjenti li jiżviluppaw id-deni flimkien ma' newtopenija, jew f'dawk il-pazjenti li għandhom effetti tossiċi u serji mhux ematoloġiċi, id-doża ta' docetaxel f' sussegwenti għandha titnaqqas għal 65 mg/m². Għall-bidla fid-doża ta' cisplatin, ara sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott li tikkorrispondi.

Meta jintuża flimkien ma' capecitabine

- Għat-tibdil fid-doża ta' capecitabine, ara sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' capecitabine.

- Għal dawk il-pazjenti li titfaċċalhom l-ewwel darba t-tossiċità ta' Grad 2, li tippersisti saż-żmien meta jerga' jkun imiss it-trattament b' docetaxel/capecitabine, ittardja l-kura sakemm it-tossiċità tinżel għal Grad 0 sa 1, u mbagħad, erga' ibda b'100% tad-doża oriġinali.
- Għal dawk il-pazjenti li titfaċċalhom għat-tieni darba t-tossiċità ta' Grad 2, jew it-tossiċità ta' Grad 3 għall-ewwel darba, f' kwalunkwe hin waqt iċ-ċiklu tat-trattament , ittardja it-trattament sakemm it-tossiċità tinżel għal Grad 0 sa 1, u mbagħad kompli t-trattament b' docetaxel 55 mg/m².
- Għal kull grad ta' tossiċità li titfaċċa sussegwentement, jew għal-kwalunkwe tossiċità ta' Grad 4, waqqaf id-doża ta' docetaxel.

Għall-modifikazzjonijiet fid-doża ta' trastuzumab, ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott.

Meta jintuża flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil:

Jekk tinqala' episodju ta' newtropsenija bid-deni, newtropsenija fit-tul jew newtropsenija assoċjata ma' infezzjoni, minkejja l-użu ta' G-CSF, id-doża ta' docetaxel trid titnaqqas minn 75 għal 60 mg/m². Jekk jinqalgħu episodji oħra sussegwenti ta' newtropsenija b' komplikazzjonijiet, id-doża ta' docetaxel għandha tiġi mnaqqsa minn 60 għal 45 mg/m². Fil-każ ta' tromboċitopenija ta' Grad 4 id-doża ta' docetaxel għandha titnaqqas minn 75 għal 60 mg/m². Il-pazjenti m'għandhomx ikunu ittrattati b'ċikli sussegwenti ta' docetaxel sakemm iċ-ċelluli newtrofiliċi tad-demem jirkupraw fl-għadd ta' > 1,500 celloli/mm³ u l-għadd tal-plejtlits jirkupra għal > 100,000 ċelluli/mm³. It-trattament għandu jitwaqqaf jekk dawn l-effetti tossiċi jippersistu (ara sezzjoni 4.4). Il-modifikazzjonijiet tad-doži li huma irrakkomandati f'pazjenti b'tossiċità gastrointestinali ittrattati b' docetaxel meta jintuża flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (5-FU):

Tossiċità	Aġġustament tad-doża
Dijarea ta' grad 3	L-ewwel episodju: naqqas id-doża ta' 5-FU b'20%. It-tieni episodju: imbagħad naqqas id-doża ta' docetaxel b'20%.
Dijarea ta' grad 4	L-ewwel episodju: naqqas id-doži ta' docetaxel u 5-FU b'20%. It-tieni episodju: waqqaf it-trattament.
Stomatite/mukożite ta' grad 3	L-ewwel episodju: naqqas id-doża ta' 5-FU b'20%. It-tieni episodju: waqqaf 5-FU biss, fil-korsijiet kollha sussegwenti It-tielet episodju: naqqas id-doża ta' docetaxel b'20%.
Stomatite/mukożite ta' grad 4	L-ewwel episodju: waqqaf 5-FU biss, fil-korsijiet kollha sussegwenti It-tieni episodju: naqqas id-doża ta' docetaxel b'20%.

Għal aġġustamenti fid-doži, fil-każ ta' cisplatin u 5-fluorouracil, ara s-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodotti.

Fl-istudji tal-pern SCCHN , il-pazjenti li kellhom newtropsenija b' komplikazzjonijiet (li jinkludu newtropsenija fit-tul, newtropsenija bid-deni, jew infezzjoni), kien irrakkomandat l-użu ta' G-CSF biex jipprovdri protezzjoni profilattika (e.g. is-6 jum sal-15) fiċ- ċikli kollha sussegwenti.

Pazjenti speċjali

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Ibbażat fuq taġhrif farmakokinetiku bid-docetaxel f'doża ta' 100 mg/m² meta mogħti waħdu, il-pazjenti li għandhom livelli għoljin ta' l-enzimi trasaminażi (ALT u/jew AST) aktar minn 1.5 drabi ta' l-ogħla livell tal-firxa normali (ULN) u l-livell tal-enzima alkaline phosphatase aktar minn 2.5 drabi ta' l-ULN, id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m² (ara -sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Għal dawk il-pazjenti li għandhom livelli tal-bilirubin fid-demem > ULN u/jew l-ALT u l-AST > 3.5 drabi ta' l-ULN, assoċjati ma' livelli ta' alkaline phosphatase ta' > 6 darbiet l-ULN, ma jstax jkun irrakkomandat it-tnaqqis fid-doża, u d-docetaxel m'għandux jintuża sakemm huwa strettament indikat.

L-użu flinkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil għat-trattament ta' pazjenti b'adenokarċinoma ta' l-istonku, l-istudju tal-pern eskluda pazjenti b'ALT u/jew AST > 1.5 x ULN, assoċjat ma' alkaline phosphatase ta' > 2.5 x ULN, u bilirubin > 1 x ULN; għal dawn il-pazjenti, tnaqqis fid-doži ma jistgħux ikunu irrakkomandati u docetaxel m'għandux jintuża, sakemm hu strettament indikat. M'hemmx data f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ittrattati b'docetaxel flimkien ma' l-indikazzjonijiet l-oħra.

Popolazzjoni pedjatrika

Fit-tfal mill-età ta' xahar sa taht it-18-il sena, is-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel fil-karċinoma nasofaringijali għadhom ma' għewx stabbiliti.

M'hemm ebda użu rilevanti għal docetaxel fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjonijiet ta' kanċer tas-sider, kanċer tal-pulmun mhux tal-għamla ta' ċelluli zġhar, kanċer tal-prostata, karċinoma gastrika u kanċer tar-ras u tal-ghonq, li ma jinkludux karċinoma nasofaringijali tat-tip II u III li huma inqas iddifferenzjati.

Anzjani

M'hemmx struzzjonijiet speċjali fuq l-użu fl-anzjani, ibbażati fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Meta jintuża flimkien ma' capecitabine, għal pazjenti ta' 60 sena jew akbar fl-età, huwa irrakkomandat li l-ewwel doża ta' capecitabine tkun imnaqqsa għal 75% (ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' capecitabine).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal istruzzjonijiet dwar il-preparazzjoni u l-għoti tal-prodott, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti fejn il-livell basiku tan-numru taċ-ċelluli newtrofilici fid-demmu huwa < 1,500 ċelluli/mm³.

Pazjenti b'indeboliment serju tal-fwied għaliex m'hemmx data dwar dan (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Il-kontra-indikazzjonijiet għall-prodotti mediċinali oħra japplikaw ukoll, meta jkunu użati flimkien ma' docetaxel.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Għal kanċer tas-sider u dak tal-pulmun li mhux ta' l-għamla ta' ċelluli zġhar, , trid tingħata l-premedikazzjoni li tikkonsisti f'corticosteroid orali, bħal dexamethasone 16 mg kuljum (e.g. 8 mg darbtejn kuljum) għal 3 ijiem, mibdi jum qabel ma jingħata docetaxel, sakemm mhux kontra-indikat. Dan jista' jnaqqas l-inċidenza u s-severità taż-żamm ta' fluwidu kif ukoll is-severità ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Għal kanċer tal-prostata, il-premedikazzjoni hija t-tehid orali ta' dexamethasone ta' 8 mg, 12-il siegħa, 3 sığhat u siegħa qabel l-infuzjoni ta' docetaxel (ara sezzjoni 4.2).

Ematologija

In-newtopenija hija l-aktar reazzjoni avversa u komuni ta' docetaxel. In-nadir taċ-ċelluli newtrofilici graw f' medjan ta' 7 ijiem, iżda dan l-intervall jaf ikun iqsar f'dawk il-pazjenti li kienu diġa ikkurati b'doża qawwija qabel. Moniteraġġ frekwenti permezz ta' l-għadd shiħ taċ-ċelluli tad-demmu hu xieraq li ssir fil-pazjenti kollha li qeġhdin jirċievu docetaxel. Il-pazjenti għandhom jerġġhu jkunu ikkurati mill-ġdid b'docetaxel meta ċ-ċelluli newtrofilici jirkupraw biex jilhqqu livell ta' $\geq 1,500$ ċelluli/mm³ (ara sezzjoni 4.2).

F'kaži ta' newtrogenija severa (< 500 ċelluli/mm³ għal sebat ijiem jew aktar) waqt kors ta' terapija b'docetaxel, it-tnaqqis fid-doża għall-korsijiet sussegwenti ta' terapija jew it-teħid ta' miżuri sintommatiċi adatti huwa irrakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

F'pazjenti ittrattati b'docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (TCF), in-newtrogenija bid-deni jew in-newtrogenija assoċjata ma' infezzjoni graw f'rati aktar baxxi f'pazjenti li ngħataw il-profilassi bil-G-CSF. Il-pazjenti ittrattati b'TCF għandhom jingħataw il-profilassi b'G-CSF biex jonqos ir-riskju tan-newtrogenija komplikata (newtrogenija bid-deni, newtrogenija fit-tul jew in-newtrogenija assoċjata ma' infezzjoni). Il-pazjenti li qed jieħdu TCF għandhom ikunu immoniterjati mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

F'pazjenti kkurati b'docetaxel flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide (TAC), ir-rati ta' newtrogenija bid-deni u/jew infezzjoni newtrogenika kienu inqas fil-pazjenti li rċevew prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF. Il-prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li qed jirċievu t-terapija miżjuda TAC għall-kanċer tas-sider sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' newtrogenija kkomplicata (newtrogenija bid-deni, newtrogenija fit-tul jew infezzjoni newtrogenika). Pazjenti li qed jirċievu t-TAC għandhom jiġu mħarsa mill-viċin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Reazzjonijiet gastro-intestinali

Hija rakkomandata l-kawtela f'pazjenti bin-newtrogenija, li huma l-aktar f'riskju li jiżviluppaw kumplikazzjonijiet gastro-intestinali. Għalkemm il-parti l-kbira tal-każijiet seħhew matul l-ewwel u t-tieni ċiklu tal-iskeda li fiha docetaxel, l-enterokolite tista' sseħh f'kwalunkwe hin, u tista' twassal għall-mewt saħansitra daqshekk kmieni mal-ewwel ġurnata li sseħh. Il-pazjenti għandhom jiġu mħarsa mill-viċin għal manifestazzjonijiet bikrija ta' tossiċità gastro-intestinali serja (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 Ematologija u 4.8).

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Il-pazjenti għandhom ikunu osservati mill-qrib għal reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva speċjalment waqt l-ewwel u t-tieni infużjoni. Ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jistgħu jiġru fi żmien f'it minuti wara l-bidu ta' l-infużjoni ta' docetaxel, għalhekk, faċilitajiet għat-trattament tal-pressjoni baxxa u l-ispażmu tal-bronki jridu jkunu disponibbli. Jekk ikun hemm reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, sintomi minuri bħall-fwawar jew reazzjonijiet lokalizzati fil-ġilda, ma jirrikjedux l-interruzzjoni tat-terapija. Madankollu, reazzjonijiet severi bħall-pressjoni baxxa u severa tad-demem, spażmu tal-bronki jew raxx/hmura ġeneralizzat/a jirrikjedu il-waqfa minnufih ta' docetaxel u li tingħata terapija adatta. Il-pazjenti li żviluppaw reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva severi m'għandux jerġa' jingħatalhom docetaxel. Pazjenti li diġà kellhom reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għal paclitaxel jistgħu jkunu f'riskju li jiżviluppaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għal docetaxel, inkluż reazzjoni ta' sensitività eċċessiva aktar severa. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mħarsa mill-viċin fil-bidu tat-terapija b'docetaxel.

Reazzjonijiet fil-ġilda

Ħmura lokalizzata tal-ġilda fl-estremitàjiet (il-pali ta' l-idejn u tas-saqajn) flimkien ma' nefha, segwiti mid-deskwamazzjoni tal-ġilda kienu osservati. Sintomi severi bħal msiemer fil-ġilda segwit b'deskwamazzjoni li jwasslu għall-interuzzjoni jew il-waqfien tat-trattament b'docetaxel kienu irrapportati (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda (SCARs - *Severe Cutaneous Adverse Reactions*) bħal Sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS- *Stevens-Johnson Syndrome*), Nekroliżi Tossika tal-Epidermide (TEN, *Toxic Epidermal Necrolysis*) u Pustullożi Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) ġew irrapportati bit-trattament b'docetaxel. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi ta' manifestazzjonijiet serji fil-ġilda u għandhom jiġu mmonitorjati mill-viċin. Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu dawn ir-reazzjonijiet wiehed għandu jikkunsidra jwaqqaf docetaxel.

Iż-żamm ta' fluwidu

Pazjenti li għandhom żamm sever ta' fluwidu bħall-effużjoni fil-kavità tal-plewra, effużjoni fil-perikardju u l-axxite, għandhom ikunu immoniterjati mill-qrib.

Disturbi respiratorji

Ġew irrapportati s-sindromu ta' dieqa respiratorja akuta, pulmonite/pnewmonja tal-interstizzjum, mard interstizzjali tal-pulmun, fibrozi tal-pulmun u insuffiċjenza respiratorja u li dawn jistgħu jkunu assoċjati ma' riżultat fatali. Ġew irrapportati każijiet ta' pnewmonite kkawżata mir-radjazzjoni f'pazjenti li jkunu rċieview radjoterapja fl-istess hin.

Jekk jiżviluppaw sintomi pulmonarji godda jew jekk dawn imorru għall-aġġar, il-pazjenti għandhom jiġu segwiti mill-viċin, investigati minnufih u kkurati b'mod xieraq. Huwa rrakkomandat li sakemm issir id-dijanjozi, il-kura b'docetaxel għandha tiġi sospiżja. L-użu bikri ta' miżuri ta' kura ta' appoġġ jistgħu jgħinu biex titjeb il-kundizzjoni. Il-benefiċċju li terġa' tinbeda l-kura b'docetaxel għandu jiġi evalwat sew.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

F'pazjenti ikkurati b'docetaxel waħdu b'doża ta' 100 mg/m², u li għandhom livelli ta' l-enzimi transaminase (l-ALT u/jew l-AST) fis-serum tad-demmm aktar minn 1.5 drabi l-ULN, flimkien ma' livelli ta' l-enzima alkaline phosphatase fis-serum aktar minn 2.5 drabi l-ULN, għandhom riskju akbar li jiżviluppaw reazzjonijiet avversi u severi, bħall-mewt ta' natura tossika inkluża s-sepsis, emoraġġja gastro-intestinali li tista' tkun fatali, newtopenija bid-deni, infezzjonijiet, tromboċitopenija, stomatite, u astenja. Għalhekk, id-doża irrakkomandata ta' docetaxel f'dawk il-pazjenti li għandhom livelli għolja fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied (LFTs) huwa 75 mg/m² u l-LFTs irid jiġi meqjus fil-bidu u qabel kull ċiklu ta' trattament (arasezzjoni 4.2).

Għal dawk il-pazjenti li għandhom livelli ta' bilirubin fis-serum > ULN u/jew l-ALT u l-AST > 3.5 drabi mill-ULN, flimkien ma' livelli ta' alkaline phosphatase fis-serum tad-demmm huwa > 6 drabi l-ULN, ebda tnaqqis fid-doża ma jista' jkun irrakkomandat, u docetaxel m'għandux jintuża sakemm mhux strettament indikat.

Meta cisplatin u 5-fluorouracil intużaw flimkien għat-trattament ta' pazjenti li kellhom adenokarċinoma ta' l-istonku, l-istudju kliniku tal-pern eskludiet pazjenti b'ALT u/jew AST > 1.5 x ULN assoċjati ma' alkaline phosphatase ta' > 2.5 x ULN, u bilirubin ta' > 1 x ULN; għal dawn il-pazjenti ma jistgħux ikunu irrakkomandati tnaqqis fid-doži u docetaxel m'għandux jintuża sakemm mhux strettament indikat. M'hemmx data f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied ittrattati b'docetaxel flimkien ma' sustanza(i) oħra(oħrajn) fl-indikazzjonijiet l-oħra.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

M'hemmx data disponibbli f'pazjenti li għandhom indeboliment sever fil-funzjoni tal-kliewi u li kienu ittrattati b'docetaxel.

Sistema nervuża

L-iżvilupp ta' newrotossicità severa periferika jirrikjedi tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Tossicità kardijaka

Insuffiċjenza tal-qalb intweriet f'pazjenti li hadu docetaxel flimkien ma' trastuzumab, speċjalment wara l-kimoterapja li fiha anthracycline (doxorubicin jew epirubicin). Din tista' tkun moderata għal severa u kienet assoċjata mal-mewt (ara sezzjoni 4.8).

Meta jkun xieraq li pazjenti jieħdu it-trattament ta' docetaxel flimkien ma' trastuzumab, għandha tkun assessjata l-linja bażi tal-funzjoni tal-qalb. Il-funzjoni kardijaka għandha tkun immoniterjata ukoll waqt it-trattament (e.g. kull tliet xhur) biex tgħin halli l-pazjenti li jistgħu jiżviluppaw problemi fil-

funzjoni kardijaka jkunu identifikati. Għal aktar dettalji ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' trastuzumab.

Ġiet irrapportata aritmija ventrikulari inkluż takikardija ventrikulari (xi kultant fatali) f'pazjenti ttrattati b' docetaxel f'skedi ta' dożaġġi li fihom tahlita ta' doxorubicin, 5-fluorouracil u/ jew cyclophosphamide (ara sezzjoni 4.8).

Huwa rrakkomandat li jkun hemm evalwazzjoni kardijaka bħala linja bażi.

Disturbi fl-għajnejn

Ġiet irrapportata edima makulari ċistojde (CMO) f'pazjenti kkurati b' docetaxel. Pazjenti b' indeboliment fil-viżta għandhom fil-pront jagħmlu eżami oftalmologiku komplet. F'każ li jinstab li qed ibatu minn CMO, il-kura b' docetaxel għandha titwaqqaf u tinbeda kura xierqa (ara sezzjoni 4.8).

Malinji primarji sussegwenti

Ġew irrapportati malinji primarji sussegwenti meta docetaxel ingħata flimkien ma' trattamenti kontra l-kanċer magħrufa li huma assoċjati ma' malinji primarji sussegwenti. Malinji primarji sussegwenti(li jinkludu lewkimja mijelojde akuta, sindrome mijelodisplastika u limfoma mhux ta' Hodgkin) jistgħu jseħhu hafna xhur jew snin wara t-terapija li jkun fiha docetaxel. Il-pazjenti għandhom jiġu segwiti għal malinji primarji sussegwenti (ara sezzjoni 4.8).

Oħrajn

Miżuri kontraċettivi għandhom jittieħdu kemm mill-irġiel u kemm min-nisa waqt it-ttrattament, u għall-irġiel mhux inqas minn 6 xhur wara t-twaqqif tat-terapija (ara sezzjoni 4.6).

L-użu fl-istess hin ta' docetaxel ma' inibituri qawwijin ta' CYP3A4 (eż. ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin u voriconazole) għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Miżuri oħra ta' kawtela fl-użu tat-ttrattament miżjud tal-kanċer tas-sider

Newtopenija Komplikata

Għal dawk il-pazjenti li jiżviluppaw newtopenija komplikata (newtopenija fit-tul, newtopenija bid-deni jew b' infezzjoni), għandhom jitqiesu l-użu ta' G-CSF u t-tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet gastro-intestinali

Sintomi bħal ugiġh addominali bikri u sensibilità, deni, dijarea, bin-newtopenija u mingħajrha, jistgħu jkunu l-ewwel sinjali ta' tossiċità serja gastro-intestinali u għandhom ikunu evalwati u ittrattati fil-pront.

Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (CHF)

Il-pazjenti għandhom ikunu immoniterjati għal sintomi ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb waqt it-terapija u waqt il-perijodu ta' wara t-ttrattament. F'pazjenti kkurati bl-iskeda ta' dożaġġ TAC għal kanċer li nfirex fil-glandoli limfatiċi tas-sider, ġie muri li r-riskju ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb huwa oġhla matul l-ewwel sena wara l-kura (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Pazjenti b' 4+ glandoli

Billi l-benefiċċju osservat f'pazjenti li għandhom 4+glandoli ma kienx statistikament sinifikanti fuq is-sopravivenza mingħajr mard (DFS) u s-sopravivenza totali (OS), riżultat pożittiv għall-benefiċċju mqabbel mar-riskju għal TAC f'pazjenti li għandhom 4+glandoli ma kienx ippruvat għalkollox fl-analisi finali (ara sezzjoni 5.1).

Anzjani

Twissijiet dwar l-użu bħala trattament addizzjonali għall-kanċer tas-sider

Huwa limitat it-tagħrif disponibbli f'pazjenti li għandhom >70 sena u li kienu fuq docetaxel flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide.

Twissijiet dwar l-użu f'kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni

Minn 333 pazjent ittrattati b' docetaxel kull tliet ġimgħat fi studju fuq il-kanċer tal-prostata, 209 pazjent kellhom 65 sena jew aktar u 68 pazjent kienu akbar minn 75 sena. F'pazjenti ittrattati b' docetaxel kull tliet ġimgħat, ir-rata relatata ma' kambjamenti fid-dwiefer kienet $\geq 10\%$ oġġla f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar meta mqabbel ma' dawk iżgħar minn 65 sena. L-Incidenza relatata ma' deni, dijarea, anoreksja u edima periferika li graw b'rati $\geq 10\%$ oġġla fil-pazjenti li kellhom 75 sena jew aktar kontra dawk iżgħar minn 65 sena.

Twissijiet dwar l-użu f'kanċer tal-prostata sensittiv għall-ormoni

Mill-545 pazjent ittrattati b' docetaxel kull 3 ġimgħat fl-istudju dwar kanċer tal-prostata sensittiv għall-ormoni (STAMPEDE), 296 pazjent kellhom 65 sena jew aktar, u 48 pazjent kellhom 75 sena jew aktar. Aktar pazjenti li kellhom ≥ 65 sena fil-fergħa ta' docetaxel irrappurtaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, newtopenija, anemija, żamma tal-fluwidu, qtugħ ta' nifs, u bidliet fid-dwiefer meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom anqas minn 65 sena. L-ebda waħda minn dawn iż-żidiet fil-frekwenza ma laħqet differenza ta' 10% mal-fergħa ta' kontroll. F'pazjenti li kellhom 75 sena jew aktar, meta tqabblu ma' pazjenti iżgħar fl-età, newtopenija, anemija, dijarea, qtugħ ta' nifs, u infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs ġew irrappurtati b'incidenza akbar (tal-inqas 10% aktar).

Twissijiet dwar l-użu f'kanċer fl-istonku tat-tip adenocarcinoma

Fost 300 pazjent (li 221 minnhom kienu fil-fażi III ta' l-istudju u 79 pazjent fil-fażi II) ittrattati b' docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil fl-istudju fuq il-kanċer ta' l-istonku, 74 pazjenti kellhom 65 sena jew aktar u 4 pazjenti kellhom 75 sena jew aktar. L-incidenza ta' grajjiet avversi u serji kien oġġla fl-anzjani meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar. L-incidenza tal-grajjiet avversi li jmissu (fil-grad kollha): telqa, stomatite u infezzjonijiet assoċjati man-newtopenija, graw f'rati ta' $\geq 10\%$ oġġla f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar, meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar. Anzjani trattati b'TCF għandhom ikunu immoniterjati mill-qrib.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 50 vol % ethanol anhydrous (alkohol), jiġifieri sa 395 mg ethanol anhydrous għal kull kunjett, ekwivalenti għal 10 ml ta' birra jew 4 ml ta' inbid għal.

Ta' ħsara għal dawk li jbatu mill-alkoholiżmu.

Dan għandu jitqies f'nisa tqal jew li jkun qegħdin iredgħu, tfal u gruppi ta' riskju kbir bħal pazjenti b'mard tal-fwied jew epilessija.

Għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-effetti possibbli fuq is-sistema nervuża ċentrali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-ammont ta' alkohol f'dan il-prodott mediċinali jista' jbidel l-effetti ta' prodotti mediċinali oħra.

Studji *in vitro* urew li l-metaboliżmu ta' docetaxel jista' jkun immodifikat meta jittiehed ma' sustanzi oħrajn li jinduċu, jew jinibixxu, jew huma metaboliżzati (u, għalhekk, jistgħu jinibixxu l-enzima kompetittivament) minn ċitokroma P450-3A, bħal ciclosporine, ketoconazole u erythromycin. B'riżultat ta' dan, għandha tkun eżerċitata l-kawtela waqt it-trattament ta' pazjenti b'dawn il-prodotti mediċinali meta jingħataw ma' docetaxel, imħabba l-potenzjal li hemm interazzjoni sinifikanti.

F'każ ta' teħid flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4, jistgħu jiżdiedu n-numru ta' reazzjonijiet avversi ta' docetaxel, minħabba t-tnaqqis fil-metaboliżmu. Jekk l-użu fl-istess hin ta' inibitur qawwi ta' CYP3A4 (eż., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin u voriconazole) ma jstax jiġi evitat, għandu jkun hemm sorveljanza klinika

tajba u jista' jkun hemm il-bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' docetaxel waqt il-kura bl-inibitur qawwi ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.4). F' studju farmakokinetiku b'7 pazjenti, it-teħid flimkien ta' docetaxel mal-inibitur qawwi ta' CYP3A4 ketoconazole wassal għal tnaqqis sinifikanti fit-tneħħija ta' docetaxel b'49 %.

Ġiet studjata l-farmakokinetika ta' docetaxel fil-preżenza ta' prednisone f' pazjenti b'kanċer tal-prostata metastatiku. Docetaxel hu metabolizzat minn CYP3A4 u prednisone hu magħruf li jinduci CYP3A4. Ebda effett statistikament sinifikanti ta' prednisone fuq il-farmakokinetika ta' docetaxel ma ġie osservat.

Docetaxel huwa marbut sew mal-proteina (>95%). Għalkemm il-possibbiltà t'interazzjoni *in vivo* ta' docetaxel ma' prodott mediċinali ieħor li ngħata konkomittament ma kienx investigat formalment, l-interazzjonijiet *in-vitro* b'sustanzi li huma marbuta sew mal-proteina bħal erythromycin, diphenhydramine, propranolol, propafenone, phenytoin, salicylate, sulfamethoxazole u sodium valproate, m'effetwawx ir-rabta ta' docetaxel mal-proteina. Barra minn hekk, dexamethasone m'effetwawx l-effetti fuq ir-rabta ta' docetaxel mal-proteina. Docetaxel ma kellux effetti fuq ir-rabta ta' digitoxin mal-proteina.

Il-komportament farmakokinetiku ta' docetaxel, doxorubicin u cyclophosphamide ma kienx effettwat meta ngħataw flimkien. Data limitat minn studju wiehed mhux ikkontrollat, issuġġerixxa xi interazzjoni bejn docetaxel u carboplatin. Meta carboplatin ingħata ma' docetaxel, it-tneħħija ta' carboplatin kienet madwar 50% oghla mill-istimi irrapportati qabel għat-terapija b'carboplatin waħdu.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa ta' età li jista' jkollhom it-tfal li jkunu qegħdin jirċievu docetaxel għandhom jiġu avżati biex jevitaw li joħorġu tqal, u jekk dan iseħħ, jinfurmaw lit-tabib li qed jikkurhom immedjatament. Waqt il-kura għandu jintuża metodu ta' kontraċezzjoni effettiv.

Tqala

M'hemmx informazzjoni fuq l-użu ta' docetaxel f'nisa tqal. Docetaxel intwera li huwa tossiku kemm għall-embriju kif ukoll għall-fetu fil-fniek u l-firien, u li naqqas il-fertilità fil-firien. Bħal ma jiġri b'prodotti mediċinali ċitotossici oħrajn, docetaxel jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lin-nisa waqt it-tqala. Għalhekk, docetaxel m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief meta huwa ndikat mod ċar.

Treddigh

Docetaxel huwa sustanza lipofilika iżda mhux magħruf jekk joħroġ għal ġol-ħalib tal-mara. Imħabba dan, peress li jeżisti l-potenzjal li jista' jkun hemm effetti mhux mixtieqa fit-trabi li qegħdin ikunu mreddghin, it-treddigh għandu jitwaqqaf waqt iż-żmien tat-terapija b'docetaxel.

Fertilità

Fi studji mhux kliniċi, docetaxel għandu effetti ġenotossici u jista' jibdel il-fertilità maskili (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, l-irġiel li qed jiġu kkurati bi docetaxel huma mogħtija parir biex ma jsirux missier ta' tarbija waqt u sa 6 xhur wara t-treatment u sabiex ifittxu parir għal konservazzjoni ta' l-isperma qabel it-treatment.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

L-ammont ta' alkohol f'dan il-prodott mediċinali u l-effetti sekondarji ta' dan il-prodott jistgħu jnaqqsu l-hila li ssuq jew thaddem magni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar l-impatt li jista' jkollhom l-ammont ta' alkohol u l-effetti sekondarji ta' dan il-prodott

medicinali fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni u jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jħadmux magni jekk ikollhom dawn l-effetti sekondarji waqt it-trattament.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà għall-indikazzjonijiet kollha

Ir-reazzjonijiet avversi li jitqiesu possibbilment jew probabilment relatati mat-teħid ta' docetaxel ingabru minn:

- 1,312 u 121 pazjent li ħadu 100 mg/m² u 75 mg/m² ta' docetaxel bħala sustanza waħedha, rispettivament.
- 258 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' doxorubicin.
- 406 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' cisplatin.
- 92 pazjent ittrattati b'docetaxel flimkien ma' trastuzumab.
- 255 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' capecitabine.
- 332 pazjent (TAX327) li ħadu docetaxel flimkien ma' prednisone jew prednisolone (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrapportati).
- 1,276 pazjent (744 u 532 f'TAX 316 u GEICAM 9,805 rispettivament) li ħadu docetaxel flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrapportati).
- 300 pazjent b'adenokarcinoma ta' l-istonku (221 pazjent fil-fażi III ta' l-istudju u 79 pazjent fil-fażi II), li ħadu docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrapportati).
- 174 u 251 pazjent b'kanċer tar-ras u ta' l-għonq li ħadu docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrapportati).
- 545 pazjent (studju STAMPEDE) li rievew docetaxel flimkien ma' prednisone jew prednisolone u ADT.

Dawn ir-reazzjonijiet kienu deskritti bl-użu ta' NCI Kriterji ta' Tossicità Komuni (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4=G4), il-COSTART u t-termini MedDRA. Il-frekwenzi huma kif spjegat: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komunement irrapportati ta' docetaxel innifsu huma: newtropsenja (li kienet riversibbli u mhux kumulattiva: il-jum medjan biex jintlaħaq in-nadir kien ta' 7 ijiem u ż-żmien medju ta' dewmien tan-newtropsenja severa (< 500 ċelluli/mm³) kien ta' 7 ijiem), anemija, alopeċja, tqalligh, rimettar, stomatite, dijarea u astenja. Is-severità tal-ġrajjet avversi ta' docetaxel tista' tiżdied meta docetaxel jingħata flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra.

Meta jintuża flimkien ma' trastuzumab, il-ġrajjet avversi (il-gradji kollha) irrapportati f' $> 10\%$ qed jingħataw. Kien hemm żieda fl-inċidenza ta' SAEs (40% kontra 31%) u Grad 4 AEs (34% kontra 23%) fil-fergħa ta' dawk li ħadu iż-żewġ sustanzi meta mqabbla ma' dik li ħadu docetaxel waħdu.

Meta jintuża flimkien ma' capecitabine, l-effetti mhux mixtieqa l-aktar komuni assoċjati mat-trattament ($\geq 5\%$) rapportati fil-fażi III ta' l-istudji fil-pazjenti li kellhom kanċer tas-sider, meta l-kura b'anthracycline falliet, qed jingħataw (ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' capecitabine).

Meta jintuża flimkien ma' ADT u ma' prednisone jew prednisolone (studju STAMPEDE), avvenimenti avversi li jseħħu fuq perjodu ta' 6 ċikli ta' trattament b'docetaxel u li jkollhom inċidenza ta' mill-inqas 2% aktar fil-fergħa tat-trattament b'docetaxel meta mqabbla mal-fergħa ta' kontroll, huma ppreżentati bl-użu tal-iskala tal-gradji CTCAE.

Ir-reazzjonijiet avversi li jmissu huma ikkaġunati spiss b'docetaxel:

Disturbi fis-sistema immuni

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ġeneralment ġraw fi żmien ftit minuti mill-bidu ta' l-infużjoni ta' docetaxel u li soltu kienu ħfief għal moderati. Is-sintomi l-aktar frekwentement rapportati kienu l-fwawar, raxx bil-hakk jew mingħajru, nifs tqil, uġiġħ tad-dahar, qtuġħ ta' nifs u deni dovut għal mediċini, jew tkexix ta' bard. Reazzjonijiet qawwija kienu ikkaratterizzati minn pressjoni baxxa u/jew spasmu tal-bronki bi qtuġħ ta' nifs jew raxx/ħmura ġeneralizzat(a) (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi fis-sistema nervuża

L-iżvilupp ta' newrotossicità periferika u severa jirrikjedi tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Effetti newro-sensorji ħfief għal dawk moderati huma ikkaratterizzati minn parasteżija, disteżija jew l-uġiġħ inkluż il-hruq. Effetti fuq is-sistema nervuża li tikkontrolla l-movimenti huma prinċipalment ikkaratterizzati minn dgħujfija.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Reazzjonijiet tal-ġilda reversibbli kienu innotati u kienu ġeneralment meqjusa bħala ħfief għal dawk moderati. Ir-reazzjonijiet kienu ikkaratterizzati minn raxxijiet, li jinkludu msiemer fil-ġilda lokalizzati prinċipalment fis-saqajn u l-idejn (u li jinkludi is-sindrome ta' l-Id u s-Sieq severa), iżda ukoll fuq id-dirġajn, wiċċ u t-toraċi, u ta' spiss assoċjati mal-hakk. L-imsiemer fil-ġilda x'aktarx tfaċċaw fi żmien ġimġha wara l-infużjoni ta' docetaxel. Anqas spiss, sintomi qawwija bħal raxxijiet segwiti minn msiemer tal-ġilda li jitqaxxru kienu innotati li rament wassal għal interruzzjoni jew waqfien fit-trattament ta' docetaxel (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Mard sever tad-dwiefer huma ikkaratterizzati minn ipo- jew iperpigmentazzjoni b'xi drabi uġiġħ u onikolizi.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Reazzjonijiet tas-sit ta' l-infużjoni kienu ġeneralment ħfief u jikkonsistu b'iperpigmentazzjoni zejda, infjammazzjoni, ħmura u ġilda xotta, flebite jew nefha u hrug ta' likwidu mill-vina.

Iż-żamm tal-fluwidu jinkludi grajjiet bħan-nefha tal-periferiji u anqas komuni l-effużjoni tal-plewra., tal-perikardju, axxitekif ukoll żieda fil-piż. In-nefha periferika x'aktarx tibda fl-estremittajiet t'isfel u tista' issir ġeneralizzata b'żieda fil-piż ta' 3 kg jew aktar. Iż-żamm tal-fluwidu jista' jkun kumulattiv fl-inċidenza u s-severità (ara sezzjoni 4.4).

Lista f' forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi fil-kanċer tas-sider għal docetaxel 100 mg/m² bħala sustanza użata waħedha:

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avveris mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet (G3/4: 5.7%; li jinkludu sepsis u pulmonite, fatali f' 1.7%)	Infezzjoni assoċjata ma' G4 newtrogenija (G3/4: 4.6%)	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenija (G4: 76.4%); Anemija (G3/4: 8.9%); Newtrogenija bid-deni	Tromboċitopenija (G4: 0.2%)	
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva (G3/4: 5.3%)		
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3: 4.1%); Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 4%); Disġewżja(severa: 0.07%)		
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 0.7%)	Insuffiċjenza tal-qalb

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avveris mhux komuni
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa; Pressjoni għolja; Emoraġija	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtuġh ta' nifs (sever: 2.7%)		
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite (G3/4: 5.3%); Dijarea (G3/4: 4%); Tqalligh (G3/4: 4%); Rimettar (G3/4: 3%)	Stitikezza (severa:0.2%); Ugħigh ta' zaqq (sever: 1%); emoraġija gastro-intestinali (severa: 0.3%)	Esofaġite (severa: 0.4%).
Disturbi fil-ġilda u tat-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja; Reazzjonijiet tal-ġilda (G3/4: 5.9%); Mard tad-dwiefer (sever: 2.6%)		
Disturbi muskolu-skeletrali, tal- <i>connective tissue</i>	Majalgja (severa: 1.4%)	Artralġja	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Żamm tal-fluwidu (sever: 6.5%) Astenja (severa: 11.2%); Ugħigh	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni; Ugħigh fis-sider, mhux dak tal-qalb (sever: 0.4%)	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubina fid-demm (< 5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (< 4%); G3/4 Żieda fl-AST (< 3%); G3/4 Żieda fl-ALT (< 2%)	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari fil-kanċer tas-sider għal docetaxel 100 mg/m² bhala sustanza użata waħedha

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

Rari: ġrajjet emorraġiċi assocjati ma' grad 3/4 ta' tromboċitopenija

Disturbi fis-sistema nervuża

Data ta' riversibbiltà hija disponibbli f'35.3% tal-pazjenti li żviluppaw newrotossicità wara t-trattament b' docetaxel waħdu f' doża ta' 100 mg/m². Il-ġrajjet imsemmija kienu riversibbli waħedhom fi żmien 3 xhur.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Rari hafna: każ wiehed ta' alopeċja mhux riversibbli fit-tmiem ta' l-istudju. 73% tar-reazzjonijiet tal-ġilda kienu riversibbli fi żmien 21 jum.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Id-doża medjana kumulattiva għall-waqfien tat-trattament kienet aktar minn 1,000 mg/m², u z-żmien medjan għar-riversibilità taż-żamm tal-fluwidu kien ta' 16.4 ġimghat (medda 0 sa 42 ġimghat). Il-bidu taż-żamm moderat u sever ittardja (doża kumulattiva medjana: 818.9 mg/m²) f'pazjenti li ħadu l-premedikazzjoni, meta mqabbel ma' dawk li ma ħadux il-premedikazzjoni (doża kumulattiva medjana: 489.7 mg/m²). Madankollu, dan kien irrapportat f'xi pazjenti waqt il-korsijiet bikrija tat-terapija.

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi fil-kanċer tal-pulmun li mhux ta' ċelluli zġħar għal docetaxel 75 mg/m² bhala sustanza użata waħedha:

Sistema tal-Klassifika tal--Organi fid-Database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna ≥ 10% tal-pazjenti	Reazzjonijiet avversi komuni > 1 sa < 10% tal-pazjenti
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet (G3/4: 5%)	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 54.2%); Anemija (G3/4: 10.8%); Tromboċitopenija (G4: 1.7%)	Newtropenija bid-deni
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (mhux severa)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 0.8%);	Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 2.5%);
Disturbi fil-qalb		Arritmija (mhux severa)
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh (G3/4: 3.3%); Stomatite (G3/4: 1.7%); Rimettar (G3/4: 0.8%) Dijarea (G3/4: 1.7%);	Stitikezza
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja; Reazzjonijiet tal-ġilda (G3/4: 0.8%);	Mard tad-dwiefer (sever: 0.8%)
Disturbi muskolu-skeletrali u tal- <i>connective tissue</i>		Majalgja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja (severa: 12.4%); Żamm tal-fluwidu (sever: 0.8%) Ugigh	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demem (<2%)

Lista f' forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi fil-kanċer tas-sider għal docetaxel 75 mg/m² użat flimkien ma' doxorubicin:

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 7.8%)		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropsenja (G4: 91.7%); Anemija (G3/4: 9.4%); Newtropsenja bid-deni; Tromboċitopenija (G4: 0.8%)		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3/4: 1.2%)	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Anoreksja	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3: 0.4%)	Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0.4%)	
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-qalb; Arritmija (mhux severa)	
Disturbi vaskulari			Pressjoni baxxa
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh (G3/4: 5%); Stomatite (G3/4: 7.8%); Dijarea (G3/4: 6.2%); Rimettar (G3/4: 5%); Stitikezza		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (sever: 0.4%); Reazzjoni tal-ġilda (mhux severa)		
Disturbi muskolu-skeletrali u tal- <i>connective tissue</i>		Majalġja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja (severa: 8.1%); Żamm tal-fluwidu (sever: 1.2%); Uġiġh	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demem (< 2.5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem (< 2.5%)	G3/4 Żieda fl-AST (< 1%); G3/4 Żieda fl-ALT (< 1%)

Lista f' forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi fil-kanċer tal-pulmun li mhux ta' ċelluli żgħar għal docetaxel 75 mg/m² użat flimkien ma' cisplatin:

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 5.7%)		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenija (G4: 51.5%); Anemija (G3/4: 6.9%); Tromboċitopenija (G4: 0.5%)	Newtrogenija bid-deni	
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva (G3/4: 2.5%)		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja		
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3: 3.7%); Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 2%)		
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 0.7%)	Insuffiċjenza tal-qalb
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa (G3/4: 0.7%)	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh (G3/4: 9.6%); Rimettar (G3/4: 7.6%); Dijarea (G3/4: 6.4%); Stomatite (G3/4: 2%)	Stitikezza	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (sever: 0.7%); Reazzjoni tal-ġilda (G3/4: 0.2%)		
Disturbi muskolu-skeletrali u tal- <i>connective tissue</i>	Majalgja (severa: 0.5%)		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja (severa: 9.9%); Żamm tal-fluwidu (sever: 0.7%); Deni (G3/4: 1.2%)	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni; Uġigh	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demem (2.1%); G3/4 Żieda fl-ALT (1.3%)	G3/4 Żieda fl-AST (0.5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem (0.3%)

Lista f' forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi fil-kanċer tas-sider għal docetaxel 100 mg/m² użat flimkien ma' trastuzumab:

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi Komuni

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi Komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropsenja (G3/4: 32%); Newtropsenja bid-deni (tinkludi n-newtropsenja assoċjata mad-deni u l-użu ta' l-antibijotiċi) jew newtropsenja bis-sepsis	
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja	
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rqaq	
Disturbi fis-sistema nervuża	Parasteżija; Ugiġh ta' ras; Disġewżja; Ipoestesija	
Disturbi fl-ġhajnejn	Tidmiġ miżjud; Konguntivite	
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-qalb
Disturbi vaskulari	Edima limfatika	
Disturbi repiratorji, toraċiċi u medjastinali	Fġir l-immieher; Ugiġh fil farinġi u l-larinġi; Faringite tal-parti nażali; Qtuġh ta' nifs; Sogħla; Tnixxija mill-immieher	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh; Dijarea; Rimettar; Stitikezza; Stomatite; Dispepsja; Ugiġh addominali	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja; Eritema; Raxx; Mard tad-dwiefer	
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue	Majalgja; Artralġja; Ugiġh fl-estremajiet; Ugiġh fl-ġhadam; Ugiġh tad-dahar	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja; Edima periferika; Deni; Ghejja; Infjammazzjoni tal-mukoża; Ugiġh; Mard bħall-influenza; Ugiġh fis-sider; Rih bid-deni	
Investigazzjonijiet	Żieda fil-piż	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari fil-kanċer tas-sider għal docetaxel 100 mg/m² flimkien ma' trastuzumab

Disturbi fil-qalb

Insuffiċjenza tal-qalb sintomatika kienet irrapportata f'2.2% tal-pazjenti li ħadu docetaxel flimkien ma' trastuzumab meta mqabbel ma' 0% tal-pazjenti li ngħataw docetaxel waħdu. Fil-qasam ta' l-istudji fejn docetaxel intuża flimkien ma' trastuzumab, 64% kienu ħadu qabel anthracycline bħala terapija miżjuda, meta mqabbel ma' 55% tal-fergħa ta' docetaxel biss.

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Komuni hafna: Tossicità ematoloġika żdiedet f'pazjenti li ħadu trastuzumab u docetaxel, meta mqabbla ma' docetaxel waħdu (32% grad 3/4 newtropsenja kontra 22%, meta ntużaw il-kriterji NCI-CTC). Innota li din hija probabbli stima baxxa għax docetaxel waħdu f'doża ta' 100 mg/m² hu magħruf li jġib in-newtropsenja f'97% tal-pazjenti, 76% fi grad 4, meta ibbażata fuq in-nadir ta' l-għadd taċ-ċelluli fid-demem. L-inċidenza tan-newtropsenja bid-deni/tan-newtropsenja bis-sepsis kienet żdiedet ukoll f'pazjenti ittrattati b'Herceptin flimkien ma' docetaxel (23% kontra 17% għal pazjenti ittrattati b'docetaxel biss).

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi fil-kanċer tas-sider għal docetaxel 75 mg/m² użat flimkien ma' capecitabine

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Candidiasis orali(G3/4: < 1%)

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropsenja (G3/4: 63%); Anemija (G3/4: 10%)	Tromboċitopenija (G3/4: 3%)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja(G3/4: 1%); Tnaqqis fl-aptit	Deidrazzjoni (G3/4: 2%);
Disturbi fis-sistema nervuża	Disgewżja (G3/4: < 1%); Parasteżija (G3/4: < 1%)	Sturdament; Ugħigh ta' ras (G3/4: < 1%); Newropatija periferika
Disturbi fl-ghajnejn	Tidmigh miżjud	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Ugħigh fil-faringi u l-laringi (G3/4: 2%)	Qtugh ta' nifs (G3/4: 1%); Sogħla (G3/4: < 1%); Fgħir l-immieher (G3/4: < 1%)
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite (G3/4: 18%); Dijarea (G3/4: 14%); Tqalligh (G3/4: 6%); Rimettar (G3/4: 4%); Stitikezza (G3/4: 1%); Ugħigh ta' żaqq (G3/4: 2%); Dispepsja	Ugħigh fil-parti ta' fuq taż-żaqq; Halq xott
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Is-Sindrome ta' l-Id u s-Sieq (G3/4: 24%) Alopeċja (G3/4: 6%); Mard tad-dwiefer (G3/4: 2%)	Dermatite; Raxx aħmar (G3/4: < 1%); Bidla fil-kulur tad-dwiefer; onikolizi(G3/4: 1%)
Disturbi muskolu-skeletal u tal-connective tissue	Majalgja (G3/4: 2%); Artralġja (G3/4: 1%)	Ugħigh fl-estremittajiet (G3/4: < 1%); Ugħigh tad-dahar (G3/4: 1%);
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja (G3/4: 3%); Deni (G3/4: 1%); Ghejja/indeboliment (G3/4: 5%); Edima periferika (G3/4: 1%);	Letargija; Ugħigh
Investigazzjonijiet		Tnaqqis fil-piż; G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demem (9%)

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi fil-kancer tal-prostata metastatiku rezistenti għall-kastrazzjoni għal docetaxel 75 mg/m² użat flimkien ma' prednisone jew prednisolone

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 3.3%)	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropsenja (G3/4: 32%); Anemija (G3/4: 4.9%)	Tromboċitopenija (G3/4: 0.6%); Newtropsenja bid-deni
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3/4: 0.6%)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 0.6%)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 1.2%); Disgewżja (G3/4: 0%)	Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0%)
Disturbi fl-ghajnejn		Tidmigh miżjud (G3/4: 0.6%)

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-ventrikolu tax-xellug tal-qalb (G3/4: 0.3%)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Fgħir l-immieħer (G3/4: 0%); Dispneja (G3/4: 0.6%); Sogħla (G3/4: 0%)
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh (G3/4: 2.4%); Dijarea (G3/4: 1.2%); Stomatite/Faringite (G3/4: 0.9%); Rimettar (G3/4: 1.2%)	
Disturbi fil-ġilda u fitt-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (mhux sever)	Raxx esfoljattiv (G3/4: 0.3%)
Disturbi muskolu-skeletrali u tal- <i>connective tissue</i>		Artralġja (G3/4: 0.3%); Majalġja (G3/4: 0.3%)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għejja (G3/4: 3.9%); Żamm tal-fluwidu (sever: 0.6%)	

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f' tabella f' kancer tal-prostata b' riskju oghli avvanzat b' mod lokali jew metastatiku sensitiv għall-ormoni għal TAXOTERE 75 mg/m² flimkien ma' prednisone jew prednisolone u ADT (studju STAMPEDE)

Klassijiet tas-sistemi u tal-organi ta' MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet avversi komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenija (G3-4: 12 %) Anaemia Newtrogenija bid-deni (G3-4: 15%)	
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3-4: 1%)
Disturbi fis-sistema endokrinarja		Dijabete (G3-4: 1%)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Anoreksja
Disturbi psikjatriċi	Insomnja (G3: 1%)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija sensorja periferali (≥G3: 2%) ^a Ugħigh ta' ras	Sturdament
Disturbi fl-ghajnejn		Vista m'cajpra
Disturbi fil-qalb		Pressjoni baxxa (G3: 0%)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtugh ta' nifs (G3: 1%) Sogħla (G3: 0%) Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs (G3: 1%)	Faringite (G3: 0%)

Klassijiet tas-sistemi u tal-organi ta' MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni
Disturbi gastrointestinali	Dijarea (G3: 3%) Stomatite (G3: 0%) Stitikezza (G3: 0%) Nawsja (G3: 1%) Dispepsja Ugigh fl-addome (G3: 0%) Gass	Rimettar (G3: 1%)
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda	Alopeċja (G3: 3%) ^a Bidliet fid-dwiefer (G3: 1%)	Raxx
Disturbi muskuluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mijalgja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Letarġija (G3-4: 2%) Simtomi bħal tal-influenza (G3: 0%) Astensja (G3: 0%) Żamma tal-fluwidu	Deni (G3: 1%) Kandidjasi fil-halq Ipokalcimja (G3: 0%) Ipfosfatimja (G3-4: 1%) Ipokalimja (G3: 0%)

^a Mill-istudju GETUG AFU15

Lista f' forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi fil-kancer tas-sider għat-terapija miżjuda b' docetaxel 75 mg/m² użat flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide f' pazjenti b' kancer tas-sider li nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider (TAX 316) u li ma nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider (GEICAM 9805) – tagħrif miġbur

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 2.4%); Infezzjoni assoċjata man-newtopenija (G3/4: 2.6%)		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija (G3/4: 3%); Newtopenija (G3/4: 59.2%); Tromboċitopenija (G3/4: 1.6%); Newtopenija bid-deni (G3/4: NA)		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3/4: 0.6%)	
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 1.5%)		
Disturbi fis-sistema nervuża	Disġewżja (G3/4: 0.6%); Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: < 0.1%)	Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0%);	Sinkope (G3/4: 0%); Newrotossicità (G3/4: 0 %) Ħedla ta' nġhas (G3/4: 0%)
Disturbi fl-għajnejn	Konġuntivite (G3/4: < 0.1%)	Żieda fid-dmugħ (G3/4: < 0.1%)	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 0.2%)	
Disturbi vaskulari	Vasodilatazzjoni (G3/4: 0.5%)	Pressjoni baxxa (G3/4: 0%); Flebite (G3/4: 0%);	Edima limfatika (G3/4: 0%)
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		Sogħla (G3/4: 0%)	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh (G3/4: 5.0%); Stomatite (G3/4: 6.0%); Rimettar (G3/4: 4.2%); Dijarea (G3/4: 3.4%); Stitikezza (G3/4: 0.5%)	Ugigh addominali (G3/4: 0.4%)	
Disturbifil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja li tippersisti: < 3%); Mard fil-ġilda (G3/4: 0.6%); Mard tad-dwiefer (G3/4: 0.4%)		
Disturbi muskolu-skeletrali u tat-tessuti konnettivi	Majalgja (G3/4: 0.7%); Artralġja (G3/4: 0.2%)		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Amenorreja (G3/4: NA)		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Astenja (G3/4: 10.0%); Deni (G3/4: NA); Edima periferika (G3/4: 0.2%)		
Investigazzjonijiet		Żieda fil-piż (G3/4: 0 %); Tnaqqis fil-piż (G3/4: 0.2 %)	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari għat-terapija miżjuda b'Docetaxel 75 mg/m² użat flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide f'pazjenti b'kanċer tas-sider li nfirax fil-glandoli limfatiċi tas-sider (TAX 316) u li ma nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider (GEICAM 9805)

Disturbi fis-sistema nervuża

Fl-istudju TAX316, in-newropatija periferika tas-sensazzjoni bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni f'84 pazjent (11.3%) fil-fergħa TAC u fi 15-il pazjent (2 %) fil-fergħa FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 8 snin), in-newropatija periferika tas-sensazzjoni għet osservata li kienet għada għaddejja f'10 pazjenti (1.3%) fil-fergħa TAC, u f'2 pazjenti (0.3%) fil-fergħa FAC.

Fl-istudju GEICAM 9805 in-newropatija periferika tas-sensazzjoni li bdiet matul il-perijodu ta' trattament baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni f'10 pazjenti (1.9%) fil-fergħa TAC u f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur), in-newropatija periferika tas-sensazzjoni għet osservata li kienet għada għaddejja f'3 pazjenti (0.6%) fil-fergħa TAC, u f'pazjenti 1 (0.2%) fil-fergħa FAC.

Disturbi fil-qalb

Fl-istudju TAX 316, 26 pazjent (3.5%) fil-fergħa tat-TAC u 17-il pazjent (2.3%) fil-fergħa tal-FAC esperjenzaw insuffiċjenza kongestiva tal-qalb. Il-pazjenti kollha minbarra pazjent wiehed f'kull fergħa ġew iddijanjustikati b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb wara aktar minn 30 jum tal-perijodu tal-kura. Żewġ pazjenti fil-fergħa tat-TAC u 4 pazjenti fil-fergħa tal-FAC mietu kawża ta' insuffiċjenza tal-qalb.

Fl-istudju GEICAM 9805, 3 pazjenti (0.6 %) fil-fergħa ta' TAC u 3 pazjenti (0.6 %) fil-fergħa ta' FAC żviluppaw insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (*congestive heart failure-CHF*) waqt il-perjodu ta'

osservazzjoni. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) ebda pazjent ma kellu CHF fil-fergħa TAC u pazjent wieħed fil-fergħa ta' TAC miet kawża ta' kardjomijopatiya mwessa' u ġie osservat li pazjent 1 (0.2 %) kien qed ibati minn CHF fil-fergħa FAC.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Fl-istudju TAX 316, alopeċja li ppersistit matul il-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament fit-tmiem tal-kimoterapija ġiet irrappurtata f'687 minn 744 pazjent fuq TAC (92.3 %) u 645 minn 736 pazjent (87.6 %) fuq FAC.

Fit-tmiem tal-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament (medjan proprju taż-żmien ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament ta' 8 snin), l-alopeċja kienet għadha hemm f'29 pazjent fuq TAC (3.9 %) u f'16-il pazjent fuq FAC (2.2%).

Fl-istudju GEICAM 9805, alopeċja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u li ppersistiet waqt il-perjodu ta' osservazzjoni ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja f'49 pazjent (9.2 %) fil-fergħa ta' TAC u f'35 pazjent (6.7 %) fil-fergħa ta' FAC. Alopeċja marbuta mal-medicina tal-istudju bdiet jew marret għall-aġħar waqt il-perjodu ta' osservazzjoni fi 42 pazjent (7.9 %) fil-fergħa ta' TAC u 30 pazjent (5.8 %) fil-fergħa ta' FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) l-alopeċja ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja f'3 pazjenti (0.6 %) fil-fergħa ta' TAC u f'pazjent 1 (0.2 %) fil-fergħa ta' FAC.

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

F'TAX316, l-amenorreja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u li baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet irrappurtata f'202 minn 744 pazjent TAC (27.2 %) u f'125 minn 736 pazjent FAC (17.0 %). L-amenorreja ġiet osservata li kienet għadha hemm fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 8 snin) f'121 pazjent minn 744 pazjent TAC (16.3 %) u f'86 pazjent FAC (11.7 %).

Fl-istudju GEICAM 9805, l-amenorreja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u li baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja fi 18-il pazjent (3.4 %) fil-fergħa ta' TAC u f'5 pazjenti (1.0 %) fil-fergħa ta' FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) l-amenorreja ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja f'7 pazjenti (1.3 %) fil-fergħa ta' TAC u f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa ta' FAC.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Fl-istudju TAX316, l-edima periferika li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet osservata f'119 minn 744 pazjent fuq TAC (16%) u f'23 pazjent minn 736 pazjent fuq FAC (3.1 %). Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 8 snin), l-edima periferika kienet għada għaddejja f'19-il pazjent TAC (2.6%) u f'4 pazjenti (0.5%) fil-fergħa FAC.

Fl-istudju TAX316, il-limfoedima li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet irrappurtata f'11 minn 744 pazjent fuq TAC (1.5%) u f'pazjent 1 minn 736 pazjent fuq FAC (0.1 %). Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 8 snin), limfoedima kienet osservata li kienet għada għaddejja f'6 pazjenti TAC (0.8%) u f'pazjent 1 (0.1%) fil-fergħa FAC.

Fl-istudju TAX316, l-astinja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet irrappurtata f'236 minn 744 pazjent fuq TAC (31.7%) u f'180 minn 736 pazjent fuq FAC (24.5 %). Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 8 snin), l-astinja kienet osservata li kienet għada għaddejja f'29 pazjent TAC (3.9%) u f'16-il pazjent (2.2%) fil-fergħa FAC.

Fl-istudju GEICAM 9805, l-edima periferika li bdiet matul il-perijodu ta' trattament baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa TAC u f'2 pazjenti (0.4 %) fil-fergħa FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) ebda pazjent (0 %) fil-fergħa TAC ma kellu edima periferika u ġiet osservata li kienet għada għaddejja f'pazjent 1 (0.2 %) fil-fergħa FAC.

Limfoedima li bdiet matul il-perijodu ta' trattament baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni f'5 pazjenti (0.9 %) fil-fergħa TAC u f'2 pazjenti (0.4 %) fil-fergħa FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta'

osservazzjoni, il-limfoedima kienet osservata li kienet għada għaddejja f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa TAC u f'pazjent 1 (0.2 %) fil-fergħa FAC.

L-astinja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u ippersistiet waqt il-perjodu ta' osservazzjoni għet osservata li kienet baqgħet għaddejja fi 12-il pazjent (2.3 %) fil-fergħa ta' TAC u f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa ta' FAC. Fl-ahħar tal-perijodu ta' osservazzjoni, l-astinja kienet osservata li kienet għada għaddejja f'2 pazjenti (0.4 %) fil-fergħa TAC u f'2 pazjenti (0.4 %) fil-fergħa FAC.

Lewkimja akuta/Sindrome ta' majilodisplastik.

Wara 10 snin ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament fl-istudju TAX316, il-lewkimja akuta għet irrappurtata f'3 minn 744 pazjent fuq TAC (0.4 %) u f'1 minn 736 pazjent fuq FAC (0.1 %). Pazjent 1 fuq TAC (0.1 %) u pazjent 1 fuq FAC 90.1 %) mietu minħabba AML matul il-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 8 snin). Is-sindrome majilodisplastik għet rrapportat f'2 minn 744 pazjenti fuq TAC (0.3 %) u f'1 minn 736 pazjent fuq FAC (0.1 %).

Wara 10 snin ta' osservazzjoni fl-istudju GEICAM 9805, lewkimja akuta seħħet f'pazjent 1 minn 532 pazjent (0.2 %) fil-fergħa TAC. Ebda każ ma għet rrapportat f'pazjenti fil-fergħa FAC. Fiż-żewġ gruppi ta' kura, ebda pazjent ma għet ddijanostikat bis-sindrome majilodisplastik.

Kumplikazzjonijiet newtrogeni

It-tabella hawn taħt turi li l-inċidenza ta' newtrogenja ta' Grad 4, newtrogenja bid-deni u infezzjoni newtrogenika naqset fil-pazjenti li rċewew il-prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF wara li din saret obligatorja fil-fergħa tat-TAC- L-istudju GEICAM.

Kumplikazzjonijiet newtrogeni f'pazjenti li rċewew it-TAC flimkien ma' prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF u mingħajr prevenzjoni primarja (GEICAM 9805)

	Mingħajr prevenzjoni primarja G-CSF (n = 111) n (%)	Flimkien ma' prevenzjoni primarja G-CSF (n = 421) n (%)
Newtrogenja (Grad 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
Newtrogenja bid-deni	28 (25.2)	23 (5.5)
Infezzjoni newtrogenika	14 (12.6)	21 (5.0)
Infezzjoni newtrogenika (Grad 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi f' kanċer gastriku tat-tip adenokarcinoma għal docetaxel 75 mg/m² użat flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni assoċjata man-newtrogenja; Infezzjoni (G3/4: 11.7%)	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija (G3/4: 20.9%); Newtrogenja (G3/4: 83.2%); Tromboċitopenija (G3/4: 8.8%); Newtrogenja bid-deni	
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva (G3/4: 1.7)	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 11.7%)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 8.7%)	Sturdament (G3/4: 2.3%); Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 1.3%)
Disturbi fl-għajnejn		Tidmigh miżjud (G3/4: 0%)
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Nuqqas ta' smigh (G3/4: 0%)
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 1.0%).
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea (G3/4: 19.7%); Tqalligh (G3/4: 16%); Stomatite (G3/4: 23.7%); Rimettar (G3/4: 14.3%)	Stitikezza (G3/4: 1.0 %); Ugħ gastro-intestinali (G3/4: 1.0%); Esofagite/disfagja/odinofagja (G3/4: 0.7%)
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda	Alopeċja (G3/4: 4.0%)	Raxx bil-hakk (G3/4: 0.7%); Mard tad-dwiefer (G3/4: 0.7%); Esofagite/disfagja/odinofagja (G3/4: 0%)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letarġija (G3/4: 19.0%); Deni (G3/4: 2.3%); Żamm tal-fluwidu (sever/li jpoġġi l-ħajja f'periklu: 1%)	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari f' kanċer gastriku tat-tip adenokarċinoma għal docetaxel 75 mg/m² użat flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Newtopenija bid-deni u infezzjonijiet assoċjati man-newtopenija ġraw, rispettivament, f' 17.2% u 13.5% tal-pazjenti, u dan irrispettiv jekk intużax G-CSF. G-CSF kien użat għall-profilassi sekondarja f' 19.3% tal-pazjenti (10.7% taċ-ċikli). Newtopenija bid-deni u infezzjonijiet assoċjati man-newtopenija ġraw, rispettivament, fi 12.1% u 3.4% tal-pazjenti, meta dawn irċevew il-profilassi b'G-CSF, fil-waqt li 15.6% u 12.9% tal-pazjenti ma ngħatawx profilassi b'G-CSF (ara sezzjoni 4.2).

Lista f' forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi fil-kanċer tar-ras u tal-għonq għal docetaxel 75 mg/m² użat flimkien ma' cisplatin and 5-fluorouracil

- Kimoterapija induttiva segwita bi radjuterapija (TAX323)

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4:6.3%); Infezzjoni bin-newtopenija		
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Ugħ tal-kanċer (G3/4: 0.6%)	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 76.3%) Anemija (G3/4: 9.2%); Tromboċitopenija (G3/4: 5.2%)	Newtropenija bid-deni	
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (mhux severa)	
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 0.6%)		
Disturbi fis-sistema nervuża	Disgewżja /Parosmja Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4:0.6%)	Sturdament	
Disturbi fl-ġhajnejn		Tidmigh miżjud Konguntivite	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Nuqqas ta' smigh	
Disturbi fil-qalb		Mard iskemiku tal-mijokardju (G3/4:1.7%)	Arritmija (G3/4: 0.6%)
Disturbi vaskulari		Mard tal-vini (G3/4: 0.6%)	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh (G3/4:0.6%) Stomatite (G3/4:4.0%) Dijarea (G3/4:2.9%) Rimettar (G3/4:0.6%)	Stitikezza; Esofaġite/disfaġja/ odinofaġja (G3/4:0.6%); Ugigh addominali; Dispepsja; Emoraġija gastrointestinali (G3/4:0.6%);	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja (G3/4:10.9%)	Raxx bil-ħakk; Ġilda xotta; Ġilda esfoljattiva (G3/4:0.6%)	
Disturbi muskolu-skeletrali u tal- <i>connective tissue</i>		Majalġja (G3/4: 0.6%)	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letarġija (G3/4:3.4%); Deni (G3/4: 0.6%); Żamm tal-fluwidu; Edima		
Investigazzjonijiet		Żieda fil-piż	

- Kimoterapija Induttiva segwita bi kimoradjuterapija (TAX324)

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 3.6%);	Infezzjoni bin-newtrogenija	
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Ugħigh tal-kanċer (G3/4: 1.2%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtrogenija (G3/4: 83.5%); Anemija (G3/4: 12.4%); Tromboċitopenija (G3/4: 4.0%) Newtrogenija bid-deni		
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 12.0%)		
Disturbi fis-sistema nervuża	Disgewżja /Parosmja (G3/4: 0.4%); Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 1.2%)	Sturdament (G3/4: 2.0%) Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0.4%);	
Disturbi fl-ġhajnejn		Tidmigh miżjud;	Konġuntivite
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Nuqqas ta' smigh (G3/4: 1.2%);		
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 2.0%)	Mard iskemiku tal-mijokardju
Disturbi vaskulari			Disturbi fil-vini

Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh (G3/4: 13.9%); Stomatite (G3/4: 20.7%); Rimettar (G3/4: 8.4%); Dijarea (G3/4: 6.8%); Esofagite/disfagja/odinofagja (G3/4: 12.0%); Stitikezza (G3/4: 0.4%);	Dispepsja (G3/4: 0.8%); Ugigh gastro-intestinali (G3/4: 1.2%); Emoraġija gastrointestinali (G3/4: 0.4%)	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja (G3/4: 4.0%); Raxx bil-ħakk;	Ġilda xotta; Deskwamazzjoni tal-ġilda	
Disturbi muskolu-skeletrali u tal- <i>connective tissue</i>		Majalgja (G3/4: 0.4%)	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letarġija (G3/4: 4.0%); Deni (G3/4: 3.6%); Żamm tal-fluwidu (G3/4: 1.2%); Edima (G3/4: 1.2%)		
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-piż		Żieda fil-piż

L-esperjenza wara li tpoġġa fis-suq

Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)

Ġew irrapportati malinji primarji sussegwenti (frekwenza mhux magħrufa), inkluż limfoma mhux ta' Hodgkin b' relazzjoni ma' docetaxel meta jintuża flimkien ma' trattamenti oħra kontra l-kanċer magħrufa li huma assoċjati ma' malinji primarji sussegwenti. Ġew irrapportati lewkinja mijeloidje akuta u sindrome mijelodisplastika (frekwenza mhux komuni) f' studji kliniċi prinċipali f' kanċer tas-sider bl-iskeda ta' trattament TAC.

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Trażżin tal-mudullun u reazzjonijiet avversi oħra ematoloġiċi kienu irrapportati. Koagulazzjoni intrvascolari mifruxa (DIC), spiss assoċjata ma' sepsis u insuffiċjenza ta' organi multipli, kienet irrapportata.

Disturbi fis-sistema immuni

Xi każijiet ta' xokk anafilattiku, x' imdaqquet fatali, kienu irrapportati.

Ġew irrapportati reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (frekwenza mhux magħrufa) b' docetaxel f' pazjenti li qabel kellhom reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal paclitaxel.

Disturbi fis-sistema nervuża

Każijiet rari ta' aċċessjonijiet jew telf temporanju mis-sensi kien innotat fl-ingħatar ta' docetaxel. Dawn ir-reazzjonijiet tfaċċaw x' imdaqquet waqt l-infużjoni tal-prodott mediċinali.

Disturbi fl-għajnejn

Każijiet rari ħafna ta' disturbi viżivi li jgħaddu (leħhiet, dawl ileħħ u skotomata) li tipikament graw waqt l-infużjoni tal-prodott mediċinali, u assoċjati flimkien ma' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, kienu irrapportati. Dawn kienu riversibbli hekk kif twaqqfet l-infużjoni. Każijiet ta' tidmigh b' konguntivite jew mingħajrha, bħal każijiet ta' mblokkar tal-pajp tad-dmugh, li jqattar fl-immieher, u b' hekk irriżulta f' tidmigh eċċessiv, kienu rarament irrapportati. Ġew irrappurtati każijiet ta' edima makulari ċistojde (CMO) f' pazjenti kkurati b' docetaxel.

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

Każijiet rari ta' effetti tossiċi fuq il-widna, nuqqas u/jew telf tas-smiġ kienu irrapportati.

Disturbi fil-qalb

Każijiet rari ta' infart mijokardijaku kienu irrapportati.

Ġiet irrapportata aritmija ventrikulari inkluż takikardija ventrikulari (frekwenza mhux magħrufa), xi kultant fatali, f'pazjenti ttrattati b'docetaxel f'skedi ta' dożaġġi li fihom taħlita ta' doxorubicin, 5-fluorouracil u/ jew cyclophosphamide.

Disturbi vaskulari

Ġrajijiet tromboemboliċi kienu rarament irrapportati.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Sindromu ta' dieqa respiratorja akuta u każijiet ta' pulmonite/pnewmonja tal-interstizjum, mard interstizjali tal-pulmun, fibrozi tal-pulmun u insuffiċjenza respiratorja, xi kultant fatali, kienu rarament irrapportati. Każijiet rari ta' pneumonite dovut għar-radjazzjoni ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jiehdu konkommittament ir-radjoterapija.

Disturbi gastro-intestinali

Ġew irrapportati każijiet rari ta' enterokolite, inkluż kolite, kolite iskemika u enterokolite newtopenika li jistgħu jirriżultaw fatali (frekwenza mhux magħrufa).

Ġew irrapportati okkorrenzi rari ta' deidrazzjoni bħala konsegwenza ta' ġrajijiet gastro-intestinali, inkluż enterokolite u perforament gastro-intestinali.

Każijiet rari ta' ileus u ostruzzjoni tal-intestin ġew irrapportati.

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Każijiet rari ħafna ta' epatite, kultant fatali speċjalment f'pazjenti li kellhom mard preċedenti tal-fwied, kienu irrapportati.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Każijiet ta' lupus erythematosus tal-ġilda, infafet kbar bħal erythema multiforme u reazzjonijiet avversi serji fil-ġilda bħas-Sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS- *Stevens-Johnson Syndrome*), Nekroliżi Tossika tal-Epidermide (TEN, *Toxic Epidermal Necrolysis*) u Pustullożi Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) kienu ġew irrapportati b'docetaxel. B'docetaxel, ġew irrapportati tibdil tat-tip sklerodermali, ħafna drabi wara limfedima periferali. Ġew irrapportati każijiet ta' alopeċja permanenti (frekwenza mhux magħrufa).

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria

Ġew irrapportati l-insuffiċjenza renali u d-disfunzjoni renali severa. F'madwar 20 % ta' dawn il-każijiet ma kien hemm ebda fatturi ta' riskju għad-disfunzjoni renali severa akuta bħal prodotti mediċinali nefrotossiċi li ttiehdu fl-istess ħin u distrubi gastro-intestinali.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Recall phenomena tar-radjazzjoni kienu rarament irrapportati.

Reazzjoni f'sit tal-injezzjoni ta' titqiba preċedenti (terġa' sseħħ reazzjoni f'sit ta' estravażjoni preċedenti wara l-ġhoti ta' docetaxel f'sit differenti) ġiet osservata f'sit ta' estravażjoni preċedenti (frekwenza mhux magħrufa).

Iż-żamm tal-fluwidu ma kien akkompanjat ma' ġrajijiet akuti ta' oliguria jew pressjoni baxxa tad-dem. Id-deidrazzjoni u l-edima pulmonari kienu rarament irrapportati.

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni

Ġew irrapportati każijiet ta' zbilanċ fl-elettroliti. Ġew irrapportati każijiet ta' iponatrijja, l-aktar assoċjati b'deidratazzjoni, rimettar u pulmonite. Ġew osservati ipokalmija, ipomanjesimja u ipokalcimja, ħafna drabi assoċjati ma' disturbi gastrointestinali u b'mod partikolari mad-dijarea.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Kien hemm ftit rapporti ta' dożaġġ eċċessiv. M'hemmx antidot magħruf kontra doża eċċessiva ta' docetaxel. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jinżamm f'ċentru speċjalizzat u l-funzjoni ta' l-organi vitali għandha tkun immoniterjata. F'każijiet ta' dożaġġ eċċessiv, il-ġrajjet avversi jistgħu jiġu mistennija li jmorru għall-agħar. Il-kumplikazzjonijiet primarji u antiċipati ta' doża eċċessiva jikkonsistu f'trażzin tal- mudullun ta' l-għadam, newrotossicità periferika u infjammazzjoni tal-mukoza. Il-pazjenti għandhom jingħataw il-G-CSF terapewtikament mill-aktar fis possibbli wara li tkun skoperta li ngħatat doża eċċessiva. Miżuri oħra sintomatiċi u xierqa għandhom jittiehdu, skont kif inhu meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, alkaloidi tal-pjanti u prodotti naturali oħra, Taxanes, Kodiċi ATC: L01CD 02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Docetaxel huwa sustanza li tintuża kontra t-tumuri, li jaħdem billi jipromwovi is-sintesi tat-tubulin f' mikrotubuli stabbli u jinibixxi l-ismantellament tagħhom, u b'hekk, igib tnaqqis sostanzjali fil-livell tat-tubulin liberu. Ir-rabta ta' docetaxel mal-mikrotubuli ma jibdix in-numru tal-protofilamenti.

Docetaxel intwera, *in vitro*, li jharbat is-sistema kompleksa tal-mikrotubuli fiċ-ċelluli. Il-mikrotubuli huma essenzjali għall-funzjoni mitotika vitali u għall-funzjoni ċellulari ta' bejn il-fażijiet.

Effetti farmakodinamiċi

Docetaxel instab li huwa ċitotossiku *in vitro* għall-linji ċellulari ta' tumuri li huma derivati mill-ġrieden u l-bniedem, u kontra ċelluli umani meħudin minn tumuri hekk kif dawn ikunu tneħħew, fi studji klonogeniċi fil-laboratorju. Docetaxel jinstab f'livelli għoljin fiċ-ċelluli fejn idum għal tul ta' żmien. Barra minn hekk, docetaxel instab li huwa attiv fuq xi linji ċellulari, iżda mhux kollha, billi jżid il-produzzjoni tal-glikoproteina p, li s-sintezi tagħha tinsab miktuba fuq il-gene li tiddetermina r-reżistenza għal sustanzi multipli. *In vivo*, docetaxel jaħdem indipendentement mill-iskeda ta' kif jingħata u għandu firxa wiesgħa t'attivita fuq it-tumuri esperimentali, kontra tumuri mlaqqmin u avvanzati derivati mill-ġrieden u mill-bnedmin.

Effikaċja klinika u sigurtà

Il-kanċer tas-sider

Docetaxel użat flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide: terapija miżjuda

Pazjenti b'kanċer operabbli fis-sider li nfirex fil-glandoli limfatiċi tas-sider (TAX 316)

Id-data minn studju f'ċentri multipli, fejn kemm il-pazjenti kif ukoll l-investigaturi kienu jafu x'mediċini qed jintużaw, u l-pazjenti tqassmu mingħajr għażla, isahħu l-użu ta' docetaxel għat-trattament miżjud f'pazjenti li għandhom kanċer tas-sider li nfirex fil-glandoli limfatiċi u li huwa operabbli b'KPS ta' $\geq 80\%$, minn 18 sa 70 sena fl-età. Wara t-tqassim tal-pazjenti skont in-numru ta' glandoli limfatiċi effettwati (1-3, 4+), 1491 pazjent kienu mqassma mingħajr għażla biex jirċievu jew docetaxel 75 mg/m² siegħa wara doxorubicin 50 mg/m² u cyclophosphamide 500 mg/m² (il-fergħa

TAC), jew doxorubicin 50 mg/m² segwit minn fluorouracil 500 mg/m² u cyclophosphamide 500 mg/m² (il-fergħa FAC). Iż-żewġ gruppi kienu ngħataw il-kura darba kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli. Docetaxel kien ingħata bħala infużjoni tul siegħa, waqt li l-prodotti mediċinali l-oħra kienu ngħataw bħala bolus fil-vini fl-ewwel jum. G-CSF kien ingħata bħala profilassi sekondarja lill-pazjenti li żviluppaw newtopenija komplikata (newtopenija bid-deni, newtopenija fit-tul jew infezzjoni). Il-pazjenti fil-fergħa TAC irċevew profilassi bl-antibijotiku ciprofloxacina 500 mg oralment, darbtejn kuljum, għal 10 ijiem, mibdi f'jum 5 ta' kull ċikli, jew ekwivalenti. Fiż-żewġ friegħi, wara l-aħħar kors tal-kimoterapija, il-pazjenti li kellhom reċetturi pożittivi għal estrogen u/jew progesterone ingħataw tamoxifen 20 mg kuljum sa 5 snin. Ir-radjuoterapija miżjuda kienet preskritta skont il-prattiċi awtorevoli fiċ-ċentri li ipparteċipaw fl-istudju u dan ingħata lil 69% tal-pazjenti li ħadu TAC u 72% tal-pazjenti li ħadu FAC. Saru żewġ analisi temporanji u analisi finali waħda. L-ewwel analisi temporanja giet ippjanata 3 snin wara d-data li fiha nofs il-pazjenti għall-istudju ġew irregistrati. It-tieni analisi temporanja saret wara li ġew irrekordjati b'kollox 400 grajja DFS, li wassal għal perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament medjan ta' 55 xahar. L-analisi finali saret meta l-pazjenti kollha għalqu l-10 sena ta' viżti ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament (sakemm ma kellhomx grajja DFS jew ma marrux aktar għall-viżti ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament). Is-sopravivenza mingħajr mard (DFS) kienet il-punt tal-waqfien ewlieni tal-effikaċja u s-sopravivenza totali (OS) kienet il-punt tal-waqfien sekondarju tal-effikaċja.

L-analisi finali saret b'perijodu ta' osservazzjoni medjan attwali ta' 96 xahar. Is-sopravivenza ikkaratterizzata minn nuqqas tal-marda kienet b'mod sinifikattiv itwal fil-fergħa TAC meta kienet imqabbla mal-fergħa FAC. L-inċidenza tar-rikaduta hekk kif għaddew 10 snin tnaqqas fil-pazjenti li rċevew TAC meta mqabbel ma' dawk li rċevew FAC (39% kontra 45%, rispettivament) li tfisser riskju assolut imnaqqas b'6% (p = 0.0043). Sopravivenza totali wara 10 snin kienet kibret b'mod sinifikattiv b'TAC meta mqabbla ma' FAC (76% kontra 69% rispettivament) li tfisser riskju assolut tal-mewt imnaqqas b'7% (p = 0.002). Billi l-benefiċċju osservat f'pazjenti li għandhom 4+glandoli ma kienx statistikament sinifikanti fuq is-sopravivenza mingħajr mard (DFS) u s-sopravivenza totali (OS), riżultat pożittiv għall-benefiċċju mqabbel mar-riskju għal TAC f'pazjenti li għandhom 4+glandoli ma kienx ippruvat għalkollox fl-analisi finali.

B'kollox, l-istudju wera riżultati pożittivi għall-benefiċċju mqabbel mar-riskju għal TAC meta mqabbel ma' FAC.

Pazjenti li ħadu TAC, imqassma fi gruppi żgħar, skont fatturi pronostiċi maġġuri, definiti prospettivament, ġew analizzati:

Il-grupp tal-pazjenti	Numru ta' pazjenti	Sopravivenza mingħajr marda			Sopravivenza totali		
		Il-proporzjon tar-riskju*	95% CI	p=	Il-proporzjon tar-riskju*	95% CI	p=
Numru ta' glandoli pożittivi							
Total	745	0.80	0.68-0.93	0.0043	0.74	0.61-0.90	0.0020
1-3	467	0.72	0.58-0.91	0.0047	0.62	0.46-0.82	0.0008
4+	278	0.87	0.70-1.09	0.2290	0.87	0.67-1.12	0.2746

*il-proporzjon ta' riskju ta' anqas minn 1 jindika li TAC hu assoċjat ma' sopravivenza mingħajr marda itwal, u sopravivenza totali itwal, meta mqabbel ma' FAC

Pazjenti b'kanċer operabbli fis-sider li ma nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider u li huma eliġibbli biex jirċievu l-kimoterapija (GEICAM 9805).

Tagħrif minn studju li sar f'ċentri multipli, fejn kemm il-pazjenti kif ukoll l-investigaturi kienu jafu x'mediċini qed jintużaw u fejn il-pazjenti tqassmu b'mod arbitrarju, isahħah l-użu ta' docetaxel għat-trattament miżjud f'pazjenti li għandhom kanċer operabbli tas-sider li ma nfirixx fil-glandoli limfatiċi u li huma eliġibbli biex jirċievu l-kimoterapija.

1060 pazjent ġew magħżula b'mod arbitrarju biex jirċievu jew docetaxel 75 mg/m² mogħti siegħa wara doxorubicin 50 mg/m² u cyclophosphamide 500 mg/m² (539 pazjent fil-fergħa tat-TAC), jew

doxorubicin 50 mg/m² segwit minn fluorouracil 500 mg/m² u cyclophosphamide 500 mg/m² (521 pazjent fil-fergħa tal-FAC), bħala kura miżjuda f'pazjenti b'kanċer operabbli fis-sider li ma nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider u li għandhom riskju għoli ta' rikaduta skont il-kriterji St.Gallen tal-1998 (daqs tat-tumur >2 cm u/jew RE u RP negattivi u/jew grad għoli istoloġiku/nukleari (grad 2 sa 3) u /jew età <35 sena). Iż-żewġ skedi ta' dożaġġ ġew mogħtija darba kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli. Docetaxel ġie mogħti bħala infużjoni ta' siegħa, il-prodotti mediċinali kollha l-oħra ġew mogħtija minn ġol-vini fil-jum 1 kull tliet ġimgħat. Il-prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF ġiet magħmula obbligatorja fil-fergħa tat-TAC wara li b'mod arbitrarju ġew magħżula 230 pazjent. L-inċidenza ta' newtropsenja ta' Grad 4, newtropsenja bid-deni u infezzjoni newtropsenika naqset fil-pazjenti li rċevew il-prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF (ara sezzjoni 4.8). Fiz-żewġ fergħat, wara l-aħħar ċiklu ta' kimoterapija, il-pazjenti b'tumuri RE+ u/jew RPg+ irċevew tamoxifen 20 mg darba kuljum għal 5 snin. Ġiet miżjuda t-terapija ta' radjazzjoni skont il-linji gwida li kien hemm fl-istituzzjonijiet li ħadu parti fl-istudju u ġiet mogħtija lis-57.3% tal-pazjenti li rċevew it-TAC u lill-51.2% tal-pazjenti li rċevew il-FAC.

Saret analiżi waħda primarja u analiżi waħda aġġornata. L-analiżi primarja saret meta l-pazjenti kollha kienu ġew osservati għal aktar minn 5 snin (medjan taż-żmien ta' osservazzjoni ta' 77 xahar). L-analiżi aġġornata saret meta l-pazjenti kollha waslu sal-vista ta' 10 snin (medjan taż-żmien ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) (flief jekk kellhom każ ta' DFS jew ma kinux baqgħu imorru għall-osservazzjoni). Sopravivenza hielsa mill-mard (DFS - *disease-free survival*) kien l-iskop finali ta' effikaċja primarju u s-sopravivenza globali (OS - Overall survival) kien l-iskop finali ta' effikaċja sekondarju.

Fil-medjan taż-żmien ta' osservazzjoni ta' 77 xahar, intweriet, b'mod sinifikanti, sopravivenza itwal hielsa mill-mard fil-fergħa ta' TAC meta mqabbla mal-fergħa ta' FAC. Il-pazjenti kkurati b'TAC kellhom tnaqqis ta' 32 % fir-riskju ta' rikaduta meta mqabbla ma' daww ikkurati b'FAC (proporzjon ta' riskju = 0.68, 95% CI (0.49-0.93), p = 0.01). Fiz-żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur, pazjenti kkurati b'TAC kellhom tnaqqis ta' 16.5% fir-riskju ta' rikaduta meta mqabbla ma' daww ikkurati b'FAC (proporzjon ta' periklu = 0.84, 95% CI (0.65-1.08), p=0.1646). Dejta ta' DFS ma kinitx sinifikanti b'mod statistiku iżda xorta kienet assoċjata ma' xejra pożittiva favur TAC.

Fil-medjan taż-żmien ta' osservazzjoni ta' 77 xahar, is-sopravivenza totali (OS - *overall survival*) kienet itwal fil-fergħa ta' TAC, bil-pazjenti kkurati b'TAC ikollhom tnaqqis ta' 24 % fir-riskju ta' mewt meta mqabbel ma' daww ta' FAC (proporzjon ta' riskju = 0.76, 95% CI (0.46-1.26, p = 0.29). Madankollu ma kienx hemm differenza sinifikanti bejn iż-żewġ fergħat fid-distribuzzjoni ta' OS. Fil-medjan taż-żmien ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur, pazjenti kkurati b'TAC kellhom tnaqqis ta' 9% fir-riskju ta' mewt meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b' FAC (proporzjon ta' periklu = 0.91, 95% CI (0.63-1.32)).

Ir-rata ta' sopravivenza kienet 93.7% fil-fergħa ta' TAC u 91.4 % fil-fergħa ta' FAC, fil-punt tat-8 sena ta' osservazzjoni, u 91.3 % fil-fergħa ta' TAC u 89 % fil-fergħa ta' FAC, fil-punt tal-10 sena ta' osservazzjoni.

Il-proporzjon pożittiv ta' benefiċċju u riskju għal TAC meta mqabbel ma' FAC baqa' ma nbidilx.

Gruppi sekondarji ta' pazjenti kkurati bit-TAC ġew analizzati skont fatturi pronjoċi ewlenin li ġew stabbiliti b'mod prospettiv fl-analiżi primarja (fil-medjan taż-żmien ta' osservazzjoni ta' 77 xahar) (ara t-tabella hawn taħt):

Analiżi ta' gruppi sekondarji-studju ta' terapija miżjuda f'pazjenti b'kanċer tas-sider li ma nfirixx fil-glandoli limfatiċi
(Analiżi intenzjoni-biex-tikkura)

Grupp sekondarju ta' pazjenti	Numru ta' pazjenti fil-grupp tat-TAC	Sopravivenza mingħajr mard	
		Proporzjon ta' riskju*	95% CI
Totali	539	0.68	0.49-0.93
Kategorija ta' età 1			

<50 sena	260	0.67	0.43-1.05
≥50 sena	279	0.67	0.43-1.05
Kategorija ta' età 2			
<35 sena	42	0.31	0.11-0.89
≥35 sena	497	0.73	0.52-1.01
L-istat tar-riċettur ormonali			
Negattiv	195	0.7	0.45-1.1
Pożittiv	344	0.62	0.4-0.97
Daqs tat-tumur			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Grad istoloġiku			
Grad 1 (jinkludi meta ma ġiex valutat il-grad)	64	0.79	0.24-2.6
Grad 2	216	0.77	0.46-1.3
Grad 3	259	0.59	0.39-0.9
Stat ta' menopawża			
Qabel il-menopawża	285	0.64	0.40-1
Wara l-menopawża	254	0.72	0.47-1.12

* proporzjon ta' riskju (TAC/FAC) ta' inqas minn 1 jindika li TAC huwa assoċjat ma' sopravivenza itwal ta' mingħajr mard meta mqabbel ma' FAC.

Ġew magħmula analiżi ta' stħarriġ tas-sottogrupp għas-sopravivenza mingħajr mard għal pazjenti li jissodisfaw il-kriterji ta' kimoterapija St.Gallen ta' 2009- (popolazzjoni ITT) u huma pprezentati hawn taħt

	TAC	FAC	Proporzjon ta' riskju (TAC/FAC) (95% CI)	p-value
Sottogruppi	(n=539)	(n=521)		
Jissodisfaw l-indikazzjoni relattiva għal kimoterapija ^a				
Le	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Iva	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docetaxel, doxorubicin u cyclophosphamide
 FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin u cyclophosphamide
 CI = confidence interval; RE = riċettur tal-estrogenu
 RP = riċettur tal-proġesteron
^a RE/RP-negattiv jew Grad 3 jew daqs tat-tumur >5 cm

Fil-proporzjon ta' riskju li ġie stmat ġie użat il-mudell Cox ta' riskju proporzjonali bil-grupp ta' kura bħala l-fattur.

Docetaxel meta jintuża waħdu

Saru żewġ studji fil-fażi III, t'ghamla komparattiva u magħmula mingħajr għażla, fejn kien hemm total ta' 326 suġġetti fejn it-trattament oriġinali kien b'sustanzi ċitotossici alkylating u 392 oħra li kienu ittrattati oriġinarjament b'sustanza anthracycline, b'falliment tal-kura fiż-żewġ gruppi u li t-tnejn kellhom kanċer tas-sider metastatiku. Dawn inġhatalhom docetaxel f'doża u tul ta' żmien irrakkomandati, jiġifieri 100 mg/m² kull 3 ġimgħat.

F'dawk il-pazjenti li kienu hadu l-kors bis-sustanza alkylating, li falla, docetaxel kien imqabbel ma' doxorubicin (75 mg/m² kull 3 ġimgħat). Mingħajr m'affettwa iż-żmien totali tas-sopravivenza (għal docetaxel 15-il xahar kontra doxorubicin 14-il xahar, p = 0.38), jew iż-żmien sakemm j avvanza t-tumur (b'docetaxel 27 ġimgħa kontra li d-doxorubicina kien ta' 23 ġimgħa, p = 0.54), docetaxel wera rata ta' rispons aktar għolja (52% kontra 37%, p = 0.01) u qassar iż-żmien għar-rispons (12-il ġimgħa vs 23 ġimgħa, p = 0.007). Tliet pazjenti fuq docetaxel (2%) ma komplewx il-kura minħabba żamm ta' fluwidu, waqt li 15-il pazjent fuq id-doxorubicin (9%) waqfu l-kura minħabba tossiċità kardijaka (tliet kazijiet fatali ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb).

Fil-pazjenti li kienu hadu t-trattament b'anthracycline, li kien falla, docetaxel kien ikkomparat ma' l-użu ta' mitomycin C u l-vinblastine flimkien (12 mg/m² kull 6 ġimgħat u 6 mg/m² kull 3 ġimgħat). Docetaxel zied r-rata tar-rispons (33% vs 12%, p < 0.0001), ittardja l-avvanz tat-tumur (19-il ġimgħa vs 11-il ġimgħa, p = 0.0004) u tawwal iż-żmien totali tas-sopravivenza (11-il xahar vs 9 xhur, p = 0.01).

Waqt dawn iż-żewġ studji fil-fażi III, il-profil ta' sigurtà ta' docetaxel kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà osservat fil-fażi II ta' l-istudji (ara sezzjoni 4.8).

Studju fil-fażi III, magħmul f'centri multipli, fejn kemm il-pazjenti kif ukoll l-investigaturi kienu jafu x'medicini qed jintużaw, u li il-pazjenti tqassmu mingħajr għażla, sar biex il-monoterapija b' docetaxel titqabbel ma' paclitaxel fit-trattament ta' kanċer tas-sider avvanzat, f'pazjenti li t-terapija preċedenti kellha tinkludi xi anthracycline. It-total ta' 449 pazjenti kienu mqassma, mingħajr għażla, biex jirċievu jew docetaxel 100 mg/m² li tingħata bhala infużjoni tul siegħa, jew paclitaxel 175 mg/m² bhala infużjoni tul ta' 3 sigħat. Il-pazjenti fiż-żewġ gruppi ngħataw il-medicini kull 3 ġimgħat. Mingħajr ma kienet effettwata r-rata totali tar-riżultati u l-punt ewlieni tal-waqfien (32% kontra 25%, p = 0.10), docetaxel tawwal iż-żmien medjan għall-avvanz (24.6 ġimgħat kontra 15.6 ġimgħat; p < 0.01) u ż-żmien medjan ta' kemm għexu (15.3 xhur kontra 12.7 xhur; p = 0.03). Aktar għrajjet avversi ta' grad 3/4 kienu innotati b' docetaxel bhala monoterapija (55.4%) meta mqabbel ma' paclitaxel (23%).

Docetaxel użat flimkien ma' doxorubicin

Studju wieħed kbir fil-fażi III, li sar mingħajr għażla, involva 429 pazjent b'mard metastatiku li ma kienux ittrattati preċedentement. Dawn ingħataw doxorubicin (50 mg/m²) flimkien ma' docetaxel (75 mg/m²) (il-fergħa AT) kontra doxorubicin (60 mg/m²) flimkien ma' cyclophosphamide (600 mg/m²) (il-fergħa AC). Iż-żewġ sistemi ta' trattament ingħataw fl-ewwel jum ta' kull 3 ġimgħat.

- Iż-żmien tal-progressjoni (ŻTP) kien sinifikament itwal fil-fergħa AT kontra l-fergħa AC, p = 0.0138. Iż-ŻTP medjan kien 37.3 ġimgħat (95% CI: 34.4 - 42.1) fil-fergħa AT u 31.9 ġimgħat (95% CI: 27.4 - 36.0) fil-fergħa AC.
- Ir-rata totali tar-rispons (RTTR) kienet b'mod sinifikattiv oġhla fil-fergħa AT kontra il-fergħa AC, p = 0.009. Ir-RTTR kienet 59.3% (95% CI: 52.8 - 65.9) fil-fergħa AT versu 46.5% (95% CI: 39.8 - 53.2) fil-fergħa AC.

F'dan l-istudju, l-fergħa AT uriet inċidenza oġhla ta' newtopenija severa (90% kontra 68.6%), newtopenija bid-deni (33.3% kontra 10%), infezzjoni (8% kontra 2.4%), dijareja (7.5% kontra 1.4%), astenja (8.5% kontra 2.4%) u uġiġh (2.8% kontra 0%), mill-fergħa AC. Minn naha l-oħra, il-fergħa AC uriet inċidenza oġhla ta' anemija severa (15.8% kontra 8.5%) mill-fergħa AT, kif ukoll inċidenza oġhla ta' tossiċità severa kardijaka: insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (3.8% kontra 2.8%), ir-rata assoluta tal-LVEF tnaqqset ≥ 20% (13.1% kontra 6.1%), ir-rata assoluta tal-LVEF tnaqqset ≥ 30% (6.2% kontra 1.1%). Imwiet minn kawża tossika għaww f'pazjent wieħed fil-fergħa AT (insuffiċjenza kongestiva tal-qalb) u f'4 pazjenti fil-fergħa AC (1 dovut għal xokk settiku u 3 minħabba insuffiċjenza kongestiva tal-qalb).

Fiz-żewġ friegħi, il-kwalità tal-ħajja imkejila mil-kwestjonarju tal-EORTC, kienet komparabbli u stabbli waqt it-trattament u l-visti sussegwenti.

Docetaxel użat flimkien ma' trastuzumab

Docetaxel użat flimkien ma' trastuzumab kien studjat fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, liema tumuri kienu jipproduċu HER 2, u li precedentement ma rċevewx il-kimoterapija għal mard metastatiku. Mijsa sitta u tmenin (186) pazjent kienu mqassma mingħajr għażla biex jiehdu docetaxel (100 mg/m²) bi trastuzumab jew mingħajru; 60% tal-pazjenti rċevew precedentement kimoterapija miżjuda b'tip ta' anthracycline. Docetaxel flimkien ma' trastuzumab kien effettiv fil-pazjenti, kemm dawk li rċevew it-terapija precedenti u miżjuda bl-anthracyclines, kif ukoll f'dawk li ma ħadux. It-metodu ewlieni tat-test biex ikun stabbilit ir-reazzjoni pożittiva għall-HER 2 f'dan l-istudju pivitali kien l-immuno-kimika fil-ħistologija (IHC). Minoranza ta' pazjenti kienu ittestjati bl-użu ta' *fluorescence in-situ hybridization* (FISH). F'dan l-istudju, 87% tal-pazjenti kellhom mard li kien IHC 3+, u 95% tal-pazjenti li dahlu fl-istudju kellhom mard li kien IHC 3+ u/jew FISH pożittiv. Ir-riżultati ta' effikaċja huma mogħtija fil-qosor fit-tabella murija hawn taħt:

Parametru	Docetaxel flimkien ma' trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Rata ta' rispons (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Iż-żmien medjan għar-rispons (xhur) (95% CI)	11.4 (9.2-15.0)	5.1 (4.4-6.2)
Medjan ta' TTP (xhur) (95% CI)	10.6 (7.6-12.9)	5.7 (5.0-6.5)
Medjan ta' sopravivenza (xhur) (95% CI)	30.5 ² (26.8-ne)	22.1 ² (17.6-28.9)

TTP=iż-żmien għal progressjoni; "ne" jindika li ma setax ikun stmat jew li ma kienx għadu milhuq

¹Sett sħiħ ta' l-analiżi (bit-tir ta' fejqan)

²Is-sopravivenza medjana u stmata

Docetaxel użat flimkien ma' capecitabine

It-data minn studju wiehed f'ċentru multipli fil-fażi III, ta' studju kliniku, u li sar mingħajr għażla u li kien ikkontrollat, issostni l-użu ta' docetaxel flimkien ma' capecitabine għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat lokalment jew dak metastatiku, wara li falliet il-kimoterapija ċitossika, inkluża anthracycline. F'dan l-istudju, 255 pazjent kienu mqassmin, mingħajr għażla, għall-kura b'docetaxel (75 mg/m² bħala infużjoni fil-vini fuq perijodu ta' siegħa, kull 3 ġimgħat) u capecitabine (1250 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimgħatejn, segwit b'perijodu ta' waqfien għal ġimgħa). 256 pazjent kienu mqassmin, mingħajr għażla, għall-kura b'docetaxel biss (100 mg/m² bħala infużjoni fil-vini fuq perijodu ta' siegħa kull 3 ġimgħat). Is-sopravivenza kienet superjuri tal-fergħa fliemkien bit-trattament ta' docetaxel + capecitabine flimkien (p = 0.0126). Is-sopravivenza medjana kienet ta' 442 jum (docetaxel + capecitabine) kontra 352 jum (docetaxel waħdu). Ir-rati totali u oġġettivi ta' rispons fil-popolazzjoni mqassma mingħajr għażla (kif stmat mill-investigatur) kienu 41.6% (docetaxel + capecitabine) kontra 29.7% (docetaxel waħdu); p = 0.0058. Iż-żmien biex jintlaħaq il-mard progressiv kien superjuri bid-docetaxel u capecitabine flimkien (p < 0.0001).

It-tul ta' żmien medjan għal progressjoni kien ta' 186 jiem (docetaxel + capecitabine) kontra ta' 128 jiem (b'docetaxel biss).

Kanċer tal-pulmun li mhux ikkaratterizzat b'ċelluli żgħar

Pazjenti ittrattati precedentement bil-kimoterapija u bir-radjuoterapija jew mingħajrha

F'studju fil-fażi III, f'pazjenti ttrattati precedentement, iż-żmien biex isir il-progressjoni (12.3 ġimgħat kontra 7 ġimgħat) u s-sopravivenza totali kienu sinifikament itwal b'docetaxel f'doża ta' 75 mg/m² komparati ma' l-aqwa kura supportiva (AKS). Ir-rata ta' sopravivenza ta' sena kienet b'mod sinifikattiv itwal b'docetaxel (40%) kontra l-AKS (16%). Kien hemm inqas użu tal-morfina għall-ugigh (p < 0.01), sustanzi għall-ugigh mhux tat-tip tal-morfina (p < 0.01), prodotti mediċinali oħra

relatati mal-marda (p = 0.06) u r-radjuoterapija (p <0.01), f'pazjenti ittrattati b' docetaxel b' doża ta' 75 mg/m², komparat ma dawk fuq l-AKS.

Ir-rata totali tar-rispons kienet ta' 6.8% fil-pazjenti evalwati, u ż-żmien medjan tar- rispons kien ta' 26.1 ġimghat.

Docetaxel użat flimkien ma' sustanzi tal-platinum f'pazjenti li ma jafux li qed jinghataw l-kura bill- kimoterapija

Fl-istudju fil-fażi III, 1218-il pazjent li kellhom tumor li ma jistax jitneħħa kiruġikament, kategorija IIIB jew IV NSCLC, b'KPS ta' 70% jew akbar, u li ma rċevewx kimoterapija preċedenti għal din il-kundizzjoni, kienu mqassmin, mingħajr għażla, jew fi grupp li ħa it-docetaxel (T) f' doża ta' 75 mg/m² bħala infużjoni tul siegħa, segwita immedjatement b' cisplatin (Sis) 75 mg/m² li ngħata fuq perjodu ta' bejn 30 sa 60 minuta kull 3 ġimghat (TCis), jew docetaxel 75 mg/m² bħala infużjoni fil vini f' tul ta' siegħa, flimkien ma' carboplatin (AUC 6 mg/ml.minuta) li ngħata f' 30 sa 60 minuta kull 3 ġimghat, jew vinorelbine (V) 25 mg/m², mogħti tul 6 sa 10 minuti fil-jiem 1, 8, 15 u 22, segwit b' cisplatin 100 mg/m² li ngħata fl-ewwel jum taċ-ċikli tal-kura, repetuti kull 4 ġimghat (VCis).

It-tagħrif dwar is-sopravivenza, iż-żmien medjan għall-progressjoni, u r-rati ta' rispons f'żewġ friegħi ta' l-istudju huma murija fit-tabella hawn taħt:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analizi statistika
Sopravivenza totali (L-aħħar stadju primarju tal-proċess):			
Sopravivenza medjana (xhur)	11.3	10.1	Riskju Proporzjonali: 1.122 [97.2% CI: 0.937; 1.342]*
Sopravivenza ta' Sena (%)	46	41	Differenza fit-Trattament: 5.4% [95% CI: -1.1; 12.0]
Sopravivenza ta' Sentejn (%)	21	14	Differenza fit-Trattament: 6.2% [95% CI: 0.2; 12.3]
Il-ħin medjan għall-progressjoni (ġimghat):	22.0	23.0	Riskju Proporzjonali: 1.032 [95% CI: 0.876; 1.216]
Ir-rata totali tar-rispons (%)	31.6	24.5	Differenza fit-Trattament: 7.1% [95% CI: 0.7; 13.5]

*Ikkoreġġuti għal paraguni multipli u aġġustati għall-fatturi stratifikanti (stadju tal-marda u l-post tat-trattament), ibbażati fuq il-popolazzjoni ta' pazjenti evalwati.

L-aħħar stadji sekondarji tal-proċess kienu jinkludu bidla fl-uġiġh, ir-rata globali tal-kwalità tal-ħajja bl-użu tal-EuroQoL-5D, Skala ta' Sintomi għall-Kanċer tal-Pulmun, u bidliet fl-istatus tal-wirja ta' Karnosfky. Ir-risultati ta' dawn l-aħħar stadji tal-proċess kienu supportivi għal dawk ta' l-aħħar stadju primarju.

Għad-docetaxel u carboplatin flimkien, l-effikaċja, li kienet la ekwivalenti u anqas ma kienet inferjuri, ma setgħetx tkun ippruvata meta mqabbla mat-trattament ta' referenza, iġifieri VCis.

Kanċer tal-prostata

Kanċer tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel użat flimkien ma' prednisone jew prednisolone, f'pazjenti li qed ibatu minn kanċer metastatiku tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni kienu studjati f'ċentri multipli, mingħajr għażla tal-pazjenti, fl-istudju fażi III (TAX 327). Total ta' 1006 pazjenti b'KPS ≥ 60 kienu mqassma mingħajr għażla fi gruppi ta' trattament kif deskritt hawn taħt:

- Docetaxel 75 mg/m² kull 3 ġimghat għal 10 ċikli.

- Docetaxel 30 mg/m² li ngħata kull ġimgħa, għall-ewwel 5 ġimgħat, f'ċiklitwil ta' 6 ġimgħat, mogħti għal 5 ċikli.
- Mitoxantrone 12 mg/m² mogħti kull 3 ġimgħat għal 10 ċikli.

It-tliet gruppi hađu l-kimoterapija flimkien ma' prednisone jew prednisolone 5 mg darbtejn kuljum, bla waqfien.

Il-pazjenti li rċewew docetaxel kull tliet ġimgħat urew sopravivenza totali b'mod sinifikattiv itwal, meta mqabbla ma' daww ittrattati b'mitoxantrone. Iż-żieda fis-sopravivenza murija fil-fergħa tal-pazjenti li hađu docetaxel kull ġimgħa ma kienitx statistikament sinifikanti meta mqabbla mal-fergħa ta' kontroll b'mitoxantrone. Il-kejl ta' l-aħħar ta' l-effikaċja għal fergħa Docetaxel kontra il-fergħa ta' kontroll huwa mogħti fil-qosor fit-tabella murija hawn taħt:

L-aħħar stadju tal-proċess	Docetaxel kull tliet ġimgħat	Docetaxel kull ġimgħa	Mitoxantrone Kull tliet ġimgħat
Numru ta' pazjenti	335	334	337
Sopravivenza medjana (xhur)	18.9	17.4	16.5
95% CI	(17.0-21.2)	(15.7-19.0)	(14.4-18.6)
Il-proporzjon tar-riskju	0.761	0.912	--
95% CI	(0.619-0.936)	(0.747-1.113)	--
p-value ^{†*}	0.0094	0.3624	--
Numru ta' pazjenti	291	282	300
PSA** ir-rata tar-rispons (%)	45.4	47.9	31.7
95% CI	(39.5-51.3)	(41.9-53.9)	(26.4-37.3)
p-value*	0.0005	<0.0001	--
Numru ta' pazjenti	153	154	157
Ir-rata tar-rispons ta' l-uġiġħ (%)	34.6	31.2	21.7
95% CI	(27.1-42.7)	(24.0-39.1)	(15.5-28.9)
p-value*	0.0107	0.0798	--
Numru ta' pazjenti	141	134	137
Ir-rata tar-rispons tat-tumur (%)	12.1	8.2	6.6
95% CI	(7.2-18.6)	(4.2-14.2)	(3.0-12.1)
p-value*	0.1112	0.5853	--

[†]Stratified log rank test

*Threshold for statistical significance=0.0175

**PSA: Prostate-Specific Antigen

Peress li l-fatt li docetaxel meta ngħata kull ġimgħa wera komportament ta' sigurtà daqxejn aħjar, milli meta docetaxel ingħata kull 3 ġimgħat, huwa possibbli li ċerti pazjenti jistgħu jibbenefikaw billi jieħdu docetaxel kull ġimgħa.

Ma nstabux differenzi statistikament validi bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament rigward il-Kwalità tal-Ħajja Globali.

Kanċer tal-prostata metastatiku sensitiv għall-ormon

Studju STAMPEDE

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel mogħti fl-istess hin ma' kura standard (ADT) f'pazjenti b'kanċer tal-prostata sensitiv għall-ormon lokalment avanzat jew metastatiku ġew evalwati f' studju (MAMS-multi-arm multi-stage) b'ħafna gradi, ħafna fergħat, multiċentriku u magħmul b'mod arbitrarju bid-disinni ta' fażi II u III jsir b'mod effikaċji ħafna (STAMPEDE – MRC PR08). Total ta' 1776 pazjent raġel ġew allokatu għall-fergħat ta' trattament taħt l-iskop tal-istudju:

- Kura standard + docetaxel 75 mg/m², mogħti kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli
- Kura standard waħidha

L-iskeda ta' docetaxel giet mogħtija flimkien ma' prednisone jew prednisolone 5 mg darbtejn kuljum b'mod kontinwu.

Fost l-1776 pazjent magħżula b'mod arbitrarju 1086 (61%) kellhom mard metastatiku, 362 ġew mogħtija b'mod arbitrarju docetaxel flimkien ma' kura standard, 724 irċewew kura standard waħidha.

F'dawn il-pazjenti b'kanċer tal-prostata metastatiku, il-medjan tas-sopravivenza totali kien sinifikament itwal fil-gruppi ta' trattament b' docetaxel milli fil-grupp ta' kura standard waħidha, b'medjan ta' sopravivenza totali ta' 19-il xahar iżjed biz-zieda ta' docetaxel mal-kura standard (HR = 0.76, 95% CI = 0.62-0.92, p=0.005).

Ir-riżultati ta' effikaċja f'pazjenti b'kanċer tal-prostata metastatiku għall-fergħa ta' docetaxel kontra l-fergħa ta' kontroll huma mqassra fil-tabella li ġejja:

L-effikaċja ta' docetaxel flimkien ma' prednisone jew prednisolone u kura standard fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer tal-prostata metastatiku sensitiv għall-ormon (STAMPEDE)

Punt finali	Docetaxel + kura standard	Kura standard waħidha
Numru ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tal-prostata	362	724
Medjan ta' sopravivenza totali (xhur)	62 51-73	43 40-48
95% CI		
Adjusted hazard ratio		0.76
95% CI		(0.62-0.92)
p-value ^a		0.005
Sopravivenza mingħajr ebda incident ^b		
Medjan (xhur)	20.4	12
95% CI	16.8-25.2	9.6-12
Adjusted hazard ratio		0.66
95% CI		(0.57-0.76)
p-value ^a		< 0.001

^a p-value ikkalkulat mit-test ta' proporzjoni ta' probabbiltà u aġġustat għal kull fattur ta' klassifikazzjoni (ħlief terapija ormonali miċ-ċentru u ppjanat) u kklassifikat skont il-perjodu ta' prova

^b Sopravivenza mingħajr ebda incident: iż-żmien mill-għażla b'mod arbitrarju sal-ewwel evidenza ta' mill-inqas wieħed ta': incident bijokemikali (definit bħala zieda fil-PSA ta' aktar minn 50% tal-inqas livell f'24 ġimgha u aktar minn 4 ng/mL u kkonfermat minn test ieħor mill-ġdid jew mit-trattament); progressjoni jew lokali fil-glandoli limfatiċi jew f' metastasi fil-bogħod; avveniment relatat mal-skelettru jew mewt mill-kanċer tal-prostata.

Studju CHAARTED

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel mogħti fil-bidu ta' terapija ta' tiċhid ta' androġenu (ADT-*androgen-deprivation therapy*) f'pazjenti b'kanċer tal-prostata metastatiku sensitiv għall-ormon ġew evalwati f' studju multiċentriku, ta' Fażi III, magħmul b'mod arbitrarju (CHAARTED). Total ta' 790 pazjent raġel ġew allokati maż-żewġ gruppi ta' trattament.

- ADT + docetaxel 75 mg/m² mogħti fil-bidu ta' ADT, amministrat kull 3 ġimghat għal 6 ċikli
- ADT waħdu

Il-medjan ta' sopravivenza totali kien sinifikament itwal fil-grupp ta' trattament b' docetaxel milli fil-grupp ta' ADT wahdu, b' medjan ta' sopravivenza totali ta' 13.6 xhur itwal biż-żieda ta' docetaxel ma' ADT (*hazard ratio* (HR) = 0.61, *95% confidence interval* (CI) = 0.47-0.80, *p*=0.0003).

Ir-riżultati ta' effikaċja tal-fergħa ta' docetaxel kontra l-fergħa ta' kontroll huma mqassra fit-tabella li ġejja:

L-effikaċja ta' docetaxel u ADT fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer tal-prostata metastatiku sensitiv għall-ormon (CHAARTED)

Endpoint	Docetaxel +ADT	ADT alone
Numru ta' pazjenti	397	393
Medjan ta' sopravivenza totali (xhur)		
Il-pazjenti kollha	57.6	44.0
95% CI	49.1-72.8	34.4-49.1
Adjusted hazard ratio	0.61	--
95% CI	(0.47-0.80)	--
<i>p</i> -value ^a	0.0003	--
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Medjan (xhur)	19.8	11.6
95% CI	16.7-22.8	10.8-14.3
Adjusted hazard ratio	0.60	--
95% CI	0.51-0.72	--
<i>p</i> -value*	<i>P</i> <0.0001	--
Rispons ta' PSA ** wara 6 xhur – N(%)	127 (32.0)	77 (19.6)
<i>p</i> -value ^a *	<0.0001	--
Rispons ta' PSA ** wara 12-il xahar – N(%)	110 (27.7)	66 (16.8)
<i>p</i> -value ^a *	<0.0001	--
Żmien sa kanċer tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni ^b		
Medjan (xhur)	20.2	11.7
95% CI	(17.2-23.6)	(10.8-14.7)
Adjusted hazard ratio	0.61	--
95% CI	(0.51-0.72)	--
<i>p</i> -value ^a *	<0.0001	--
Żmien sa progressjoni klinika ^c		
Medjan (xhur)	33.0	19.8
95% CI	(27.3-41.2)	(17.9-22.8)
Adjusted hazard ratio	0.61	--
95% CI	(0.50-0.75)	--
<i>p</i> -value ^a *	<0.0001	--

Endpoint	Docetaxel +ADT	ADT alone
----------	----------------	-----------

^a Żmien sakemm isehh xi avveniment: *Stratified log-rank test*.

Rata ta' rispons għal xi avveniment: *Fisher's Exact test*

* p-value għal skop deskrittiv.

** Rispons ta' PSA : Rispons għall-Antigen Speċifiku għall-Prostata: PSA level <0.2 ng/mL ittestjat f'żewġ okkażjonijiet konsekuttivi mill-inqas 4 ġimgħat il-bogħod minn xulxin.

^b Żmien sa kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni = żmien mill-għażla b'mod arbitrarju sa progressjoni tal-PSA jew progressjoni klinika (jiġifieri żieda f'metastasi sintomatika fl-għadam, progressjoni fil-kriterji ta' *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)* , jew deterjorament mill-aspett kliniku minhabba l-kanċer skont l-opinjoni tal-investigatur), liema minnhom sehh l-ewwel.

^c Iż-żmien sa progressjoni klinika = iż-żmien mill-għażla b'mod arbitrarju sa progressjoni klinika (jiġifieri żieda fis-sintomi ta' metastasi fl-għadam; progressjoni skont RECIST; jew deterjorament mill-aspett kliniku minhabba l-kanċer skont l-opinjoni tal-investigatur).

Adenokarcinoma ta' l-istonku

Studju f'ċentri multipli fejn kemm l-investigatur kif ukoll il-pazjent kienu jafu x'mediċini kienu qed jintużaw, u li il-pazjenti tqassmu f'gruppj mingħajr għażla, sar biex ikunu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel, għat-ttrattament ta' pazjenti li kellhom adenokarcinoma metastatika ta' l-istonku, inklużi dawk li kellhom adenokarcinoma fil-parti fejn l-istonku jagħqad ma' l-esofagu, u li ma kienux ħadu qabel kimoterapja għall-mard metastatiku. Total ta' 445 pazjent b'KPS > 70 kienu ittrattati b'docetaxel (T) (75 mg/m² fl-ewwel jum) flimkien ma' cisplatin (C) (75 mg/m² fl-ewwel jum) u 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² kuljum għal 5 ijiem), jew cisplatin (100 mg/m² fl-ewwel jum) u 5-fluorouracil (1000 mg/m² kuljum għal 5 ijiem). It-tul ta' ċiklu ta' trattament kien ta' 3 ġimgħat fil-fergħa TCF u 4 ġimgħat għal fergħa CF. In-numru medjan ta' ċikli li ngħataw lil kull pazjent kien ta' 6 (b'medda ta' 1-16) għall-fergħa TCF, meta mqabbel ma' 4 (b'medda ta' 1-12) għall-fergħa CF. Iż-żmien li ħa t-tumur biex avvanza (TTP) kien l-aħjar stadju primarju tal-proċess. Ir-riskju fit tnaqqis ta' l-avvanz kien ta' 32.1%, u kien assoċjat ma' TPP b'mod sinifikattiv itwal (p = 0.0004) favur il-fergħa TCF. Is-sopravivenza totali kienet ukoll b'mod sinifikattiv itwal (p = 0.0201) favur il-fergħa TCF b'riskju mnaqqas ta' mortalità ta' 22.7%. Ir-riżultati ta' l-effikaċja huma murija fil-qosor hawn taht fit-tabella li tmiss:

L-Effikaċja ta' docetaxel fit-ttrattament ta' pazjenti b'adenokarcinoma ta' l-istonku

L-aħjar stadju tal-proċess	TCF n = 221	CF n = 224
TTP medjan (xhur) (95%CI)	5.6 (4.86-5.91)	3.7 (3.45-4.47)
Il-proporzjon tar-riskju (95% CI)	1.473 (1.189-1.825)	
*p-value	0.0004	
Sopravivenza medjana (xhur) (95%CI)	9.2 (8.38-10.58)	8.6 (7.16-9.46)
Estimu ta sentejn (%)	18.4	8.8
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI)	1.293 (1.041-1.606)	
*p-value	0.0201	
Ir-rata totali ta' rispons (CR+PR) (%)	36.7	25.4
p-value	0.0106	
Mard progressiv bhala l-aħjar rispons totali (%)	16.7	25.9

*Unstratified logrank test

Analizi tal-gruppi meta wiehed jikkonsidra l-età, is-sess u r-razza tiffavorixxi konsistentement il-fergħa TCF meta mqabbla mal-fergħa CF.

Analizi aġġornata ta' sopravivenza, maħduma fuq osservazzjoni wara l-kura, fuq medda ta' żmien medjan ta' 41.6 xhur, ma baqgħetx turi differenza statistikament sinifikanti, iżda dejjem iffavorixiet it-tip ta' trattament b' TCF, u uriet li l-benefiċċju ta' TCF fuq CF kien jidher sew bejn it-18 u t-30 xahar tal-perijodu ta' osservazzjoni wara l-kura.

Il-kwalità sħiħa tal-ħajja (QoL) u r-riżultati tal-benefiċċju kliniku konsistentement indikaw titjib favur il-fergħa ta' TCF. Il-pazjenti ittrattati b' TCF kellhom żmien itwal biex jaslu għal-deterjorament definittiv ta' 5% ta' l-istat globali ta' saħħa fil-kwestjonarju QLQ-C30 ($p = 0.0121$) u żmien itwal biex jeħżien definittivament skont il-performance status ta' Karnofsky ($p = 0.0088$), meta mqabbla ma' pazjenti ittrattati b' CF.

Kanċer tar-ras u ta' l-għonq

- Kimoterapija Induttiva segwita bi radjuterapija (TAX323)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel fit-trattament induttiv ta' pazjenti li kellhom kanċer tat-tip squamous cell tar-ras u l-għonq (SCCHN), kienu evalwati fil fażi III ta' studju magħmul minn ċentri multipli, fejn kemm l-investigatur kif ukoll il-pazjent kienu jafu x' mediċini qed jintużaw, u fejn il-pazjenti tqassmu mingħajr għażla (TAX323). F'dan l-istudju, 358 pazjent li kellhom SCCHN inoperabbli u lokalment avanzat u b'performance status ta' WHO ta' 0 jew 1, tqassmu lil waħda miż-żewġ friegħi tat-trattament mingħajr għażla. Pazjenti tal-fergħa ta' docetaxel ingħataw docetaxel (T) 75 mg/m², segwit minn cisplatin (P) 75 mg/m², segwit minn 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² kuljum bħala infużjoni kontinwa għal 5 ijiem. Din is-sistema ta' kura ingħatat kull tliet ġimgħat għal 4 ċikli fil-każ li, ta' l-anqas, rispons ċekjen kien ikun osservat wara żewġ ċikli ($\geq 25\%$ tnaqqis fid-daqs tat-tumur permezz ta' kejl f'żewġ dimensjonijiet). Fit-tmiem tal-kimoterapija, b'intervall minimu ta' 4 ġimgħat u intervall massimu ta' 7 ġimgħat, il-pazjenti fejn it-tumur m'avvanzax, ingħataw ir-radjuterapija (RT), skont il-gwidi stabbiliti, għal 7 ġimgħat. (TPF/RT). Pazjenti tal-fergħa kompettitiva rċevew cisplatin (P) 100 mg/m² segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² kuljum għal 5 ijiem. Din is-sistema ta' kura ingħatat kull tliet ġimgħat għal 4 ċikli fil-każ li, ta' l-anqas, rispons ċekjen kien ikun osservat wara żewġ ċikli ($\geq 25\%$ tnaqqis fid-daqs tat-tumur permezz ta' kejl f'żewġ dimensjonijiet). Fit-tmiem tal-kimoterapija, b'intervall minimu ta' 4 ġimgħat u intervall massimu ta' 7 ġimgħat, il-pazjenti fejn it-tumur m'avvanzax, ingħataw ir-radjuterapija (RT), skont il-gwidi stabbiliti, għal 7 ġimgħat (PF/RT). It-terapija lokoreġjonali bir-radjazzjoni kienet mogħtija jew permezz ta' sistemi ta' frazzjoni konvenzjonali (1.8 Gy - 2.0 Gy darba kuljum, 5 ijiem fil-ġimgħa sa doża totali ta' 66 to 70 Gy), jew bħala terapija ta' radjazzjoni mghaġġla/iperfrazzjonata (darbtejn kuljum, b'intervall minimu ta' interfraction ta' 6 sigħat, 5 ijiem fil-ġimgħa). Total ta' 70 Gy kien irrakkomandat għal sistemi ta' trattamenti mghaġġla u 74 Gy għal skemi iperfrazzjonati. It-tneħħija kirurgika tat-tumur kienet permessa wara l-kimoterapija, qabel jew wara r-radjuterapija. Il-pazjenti tal-fergħa ta' TPF irċevew il-profilassi bl-antibijotiċi permezz ta' ciprofloxacin 500 mg oralment darbtejn kuljum għal 10 ijiem, mibdi fil-hames jum ta' kull ċiklu, jew l-ekwivalenti. L-aħħar stadju primarju tal-proċess f'dan l-istudju, is-sopravivenza mingħajr l-avvanz (PFS), kien b'mod sinifikattiv itwal tal-fergħa ta' TPF, meta mqabbel mal-grupp ta' PF, $p = 0.0042$ (PFS medjan: 11.4 kontra 8.3 xhur, rispettivament) b'tul ta' żmien sħiħ u medjan ta' osservazzjoni wara l-kura ta' 33.7 xhur. Is-sopravivenza totali u medjana kienet anke b'mod sinifikattiv itwal fil-każ tal-grupp TPF, meta mqabbel ma' dak tal-fergħa PF (OS medjan: 18.6 kontra 14.5 xhur, rispettivament), b' tnaqqis tar-riskju ta' mortalità b'28%, $p = 0.0128$. Ir-riżultati ta' l-effikaċja huma murija fit-tabella hawn taħt:

L-Effikaċja ta' docetaxel fit-trattament induttiv ta' pazjenti

b' SCCHN inoperabbli u lokalment avanzat (Analizi bl-iskop li titrat)

L-aħħar stadju tal-proċess	docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
-----------------------------------	---	-------------------------------

Tul medjan ta' sopravivenza mingħajr it-tumur j avvanza (xhur) (95%CI)	11.4 (10.1-14.0)	8.3 (7.4-9.1)
Il-proporzjon aġġustat tar-riskju (95%CI)	0.70 (0.55-0.89)	
*p-value	0.0042	
Sopravivenza madjana (xhur) (95%CI)	18.6 (15.7-24.0)	14.5 (11.6-18.7)
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI)	0.72 (0.56-0.93)	
**p-value	0.0128	
L-aħjar rizultat shiħ bil-kimoterapija (%) (95%CI)	67.8 (60.4-74.6)	53.6 (46.0-61.0)
***p-value	0.006	
L-aħjar rizultat shiħ bit-trattament studjat [kimoterapija +/- radjuterapija] (%) (95%CI)	72.3 (65.1-78.8)	58.6 (51.0-65.8)
***p-value	0.006	
It-tul medjan taż-żmien għar-rispons tal-kimoterapija ± radjuterapija (xhur) (95%CI)	n = 128 15.7 (13.4-24.6)	n = 106 11.7 (10.2-17.4)
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI)	0.72 (0.52-0.99)	
**p-value	0.0457	

Proporzjon ta' riskju ta' anqas minn 1 huwa favur docetaxel + cisplatin + 5-FU

*Cox model (aġġustament għas-sit tat-tumur Primarju, T and N stadji kliniċi u PSWHO)

**Logrank test

***Chi-square test

Il-parametri tal-kwalità tal-ħajja

Il-pazjenti ittrattati b'TPF kellhom b'mod sinifikattiv anqas ta' deterjorazzjoni fil-kejl tas-saħħa Globali, meta mqabbla ma' dawk ittrattati bi PF (p = 0.01, meta tintuża l-iskala EORTC QLQ-C30).

Il-parametri tal-benefiċċju kliniku

L-iskaletti ta' l-iskala ta' l-istatus ta' kapaċità, għar-ras u l-għonq (PSS-HN), maħduma biex jitkejlu l-ftehim fid-diskors, il-kapaċità biex wiehed jiekol fil-publiku, u jsegwi dieta normali, kienu b'mod sinifikattiv favur TPF meta mqabbel ma' PF.

Iż-żmien medjan għall-bidu tad-deterjorazzjoni skont l-istatus ta' komportament ta' WHO kien b'mod sinifikattiv itwal fil-grupp TPF meta mqabbel ma' PF. L-iskala ta' l-intensità ta' l-uġiġħ tjiebet waqt it-trattament fiż-żewġ gruppi li jindika l-immaniġġar adegwat ta' l-uġiġħ.

• Kimoterapija Induttiva segwita bi radjuterapija (TAX323)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel fit-trattament induttiv ta' pazjenti li kellhom kanċer tat-tip squamous cell tar-ras u l-għonq (SCCHN) lokalment avanzat kienu evalwati fil-fażi III ta' studju, open-label magħmul minn ċentri multipli, u fejn il-pazjenti tqassmu mingħajr għażla (TAX324). F'dan l-istudju, 501 pazjent li kellhom SCCHN inoperabbli u lokalment avanzat u b'performance status ta' WHO ta' 0 jew 1, tqassmu lil waħda miż-żewġ friegħi tat-trattament mingħajr għażla. Il-popolazzjoni ta' l-istudju hija magħmula minn pazjenti b'marda li teknikalment ma tistax titneħħa, minn pazjenti bi probabilita baxxa ta' kura kirurġika u minn pazjenti bi skop ta' preservazzjoni ta' l-organi. L-effikaċja u s-sigurtà konsiderata tindirizza biss l-aħħar studju ta' proċess ta' sopravivenza u s-suċċess ta' preservazzjoni ta' l-organi ma kienx indirizzat formalment. Pazjenti tal-fergħa ta' docetaxel ingħataw docetaxel (T) 75 mg/m² bhala infużjoni fil-vini fl-ewwel jum segwit minn cisplatin (P) 100 mg/m² li jingħata bhala infużjoni fil-vini fuq tul ta' 30 minuta sa 3 sigħat, segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² kuljum bhala infużjoni kontinwa minn jum 1 sa jum 4. Iċ-ċikli ngħataw ripetutament kull tliet ġimgħat għal 3 ċikli. Il-pazjenti kollha fejn it-tumur m'avvanzax, ingħataw (CRT), skont il-protokol (TPF/CRT). Pazjenti tal-fergħa kompettitiva rċevew cisplatin (P) 100 mg/m² bhala infużjoni fil-vini fuq tul ta' 30 minuta sa 3 sigħat f'jum 1, segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² kuljum

bhala infużjoni kontinwa minn jum 1 sa jum 5. Iċ-ċikli ngħataw ripetutament kull tliet ġimgħat għal 3 ċikli.. Il-pazjenti kollha fejn il-marda m'avvanzax ingħataw CRT skont il-protokoll (PF/CRT). Pazjenti fi zewġ friegħi tat-trattament ingħataw CRT għal 7 ġimgħat wara il-kimoterapija induttiva, b'intervall minimu ta' 3 ġimgħat u mhux aktar tard minn 8 ġimgħat mill-bidu ta' l-aħħar ċiklu (jum 22 sa jum 56 ta' l-aħħar ċiklu). Matul ir-radjuoterapija, carboplatin (AUC 1.5) kien jingħata kull ġimgħa bhala infużjoni fil-vini fuq tul ta' siegħa sa massimu ta' 7 dozi. Ir-radjazzjoni kienet mogħtija permess ta' apparat megavoltage b'użu kuljum ta' frazzjoni (2 Gy kull jum, 5 jiem fil-ġimgħa għal 7 ġimgħat, għad doża totali ta' 70-72 Gy). Il-kirurgija fuq sit primarju tal-marda u/jew l-għonq huwa kunsidrat f'kull hin wara it-tehid komplet ta' CRT. Il-pazjenti kollha tal-fergħa ta' docetaxel fl-istudju kienu mogħtija antibijotiċi profilatiċi. L-aħħar stadju primarju effikaċju tal-proċess f'dan l-istudju, l-aħjar sopravivenza (OS), kien b'mod sinifikattiv itwal (log-rank test, p=0.0058) fil-fergħa ta' docetaxel, meta mqabbel mal-grupp ta' PF (OS medjan: 70.6 kontra 30.1 xhur rispettivament) b'tnaqqis tar-riskju ta' mortalità b'30% meta mqabbel ma' dak tal-fergħa PF (Il-proporzjon tar-riskju (HR) = 0.70, 95% confidence interval (CI) = 0.54-0.90) l-aħjar tul medjan tal-perijodu ta' osservazzjoni ta' 41.9 xhur. L-aħħar stadju sekondarju, PFS, wera tnaqqis tar-riskju mingħajr avvanz u mortalità ta' 29% u titjib ta' 22 xhur tal-medjan PFS (35.5 xhur għal TPF u 13.1 ta' PF). Din kienet ukoll statistikament sinifikanti bi HR ta' 0.71; 95% CI 0.56-0.90; log-rank test p = 0.004. Ir-rizultati ta' l-effikaċja huma murija fit-tabella hawn taħt:

L-Effikaċja ta' docetaxel fit-trattament induttiv ta' pazjenti b'SCCHN inoperabbli u lokalment avvanzat (Analizi bl-iskop li titratta)

L-aħħar stadju tal-proċess	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
L-aħjar Tul medjan ta' sopravivenza (xhur) (95%CI)	70.6 (49.0-NA)	30.1 (20.9-51.5)
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI)	0.70 (0.54-0.90)	
*p-value	0.0058	
PFS madjana (xhur) (95%CI)	35.5 (19.3-NA)	13.1 (10.6-20.2)
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI)	0.71 (0.56-0.90)	
**p-value	0.004	
L-aħjar rizultat sħiħ (CR + PR) bil-kimoterapija (%) (95%CI)	71.8 (65.8-77.2)	64.2 (57.9-70.2)
***p-value	0.070	
L-aħjar rizultat sħiħ (CR + PR) bit-trattament studjat [kimoterapija +/- kimoradjuterapija] (%) (95%CI)	76.5 (70.8-81.5)	71.5 (65.5-77.1)
***p-value	0.209	

Proporzjon ta' riskju ta' anqas minn 1 huwa favur docetaxel + cisplatin + fluorouracil

*Log-rank test mhux aġġustat

**Logrank test mhux aġġustat, mhux aġġustat għal paraguni multipli

***Chi-square test, mhux aġġustat għal paraguni multipli

NA - Ma jgħoddx f'dan il-każ.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini neħhiet l-obbligu li għandhom jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Docetaxel f'kull grupp sekondarju tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer tas-sider, kanċer tal-pulmun mhux ta' l-għamla ta' ċelluli żgħar, kanċer tal-prostata, karċinoma gastrika u kanċer tar-ras u tal-għonq, li ma jinkludix karċinoma nasofaringjali tat-tip II u III li huma inqas iddifferenzjati (ara sezzjoni 4.2 dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-komportament farmakokinetiku ta' docetaxel kien studjat f'pazjenti bil-kanċer wara l-ghoti ta' 20 sa 115 mg/m² fil-faži I ta' l-istudji. Il-profil kinetiku ta' docetaxel huwa indipendenti mid-doża użata u huwa konsistenti ma' mudell farmakokinetiku bi tliet oqsma, biż-zmien kemm idum biex jonqos bin-nofs fil-livell tad-demem għall-fażijiet α , β u γ huwa ta' 4 minuti, 36 minuta u 11.1 sigħat, rispettivament. Il-faži ta' l-aħħar hija dovuta parzjalment għall-effluss relattivament bil-mod ta' docetaxel mill-kompartiment periferika.

Distribuzzjoni

Wara l-ghoti ta' doża ta' 100 mg/m² li nġhatat bħala infużjoni fi żmien siegħa, l-ogħla livell medju fil-plażma kien ta' 3.7 µg/ml b'AUC korrispondenti ta' 4.6 sigħat.µg/ml. Il-valuri medji tat-tneħħija totali mill-ġisem u l-volum ta' distribuzzjoni meta jintlaħaq stat stabbli u miżmum kienu 21 l/siegħa/m² u 1131 l, rispettivament. Varjazzjoni bejn individwu u ieħor fit-tneħħija totali tas-sustanza mill-ġisem kien ta' madwar 50%. Docetaxel huwa iktar minn 95% marbut mal-proteini tal-plażma.

Eliminazzjoni

Studju b'¹⁴C-docetaxel sar fi tliet pazjenti bil-kanċer. Docetaxel tneħħa kemm fl-awrina kif ukoll fl-ippurgar, wara l-metaboliżmu ossidattiv, permezz tas-sistema t'enzimi P450, tal-parti kimika tert-butyl ester. Dawn ġraw fi żiem sebgħat ijiem u l-ammont imneħħi fl-awrina u fl-ippurgar kienu ta' madwar 6% u 75% tar-radjuattività li nġhatat, rispettivament. Madwar 80% tar-radjuattività irkuprata fl-ippurgar titneħħa waqt l-ewwel 48 siegħa bħala prodott metaboliku inattiv, wieħed ewlieni u tliet prodotti oħra inattivi u minuri, kif ukoll ammonti żgħar ħafna ta' prodott mediċinali mhux mibdula.

Popolazzjonijiet speċjali

Età u sess

Analiżi farmakokinetika tmexxiet f'popolazzjoni ta' 577 pazjent fuq docetaxel. Il-parametri farmakokinetiċi stmati b'dan il-mudell kienu viċin ħafna għal dawk stmati mill-istudji fil-Faži I. Il-komportmanet farmakokinetiku ta' docetaxel ma kienux mibdula mħabba l-età jew is-sess tal-pazjent.

Indeboliment epatiku

F'numru żgħir ta' pazjenti (n = 23) li kellhom data bijokimiku kliniku sugġestiv ta' indeboliment tal-fwied minn grad ħafif sa moderat, (ALT, AST \geq 1.5 drabi ta' l-OLN assoċjat ma' livelli ta' l-enzima alkaline phosphatase \geq 2.5 drabi ta' l-OLN), it-tneħħija totali tbaxxiet b' medja ta' 27% (ara sezzjoni 4.2).

Żamma ta' fluwidu

It-tneħħija ta' docetaxel ma kienx immodifikat f'pazjenti bi grad ħafif sa wieħed moderat taż-żamm ta' fluwidu, u m'hemmx data fuq pazjenti bi grad sever taż-żamm ta' fluwidu.

Terapija flimkien ma' prodotti oħra

Doxorubicin

Meta ntużaw flimkien, docetaxel ma jeffettwax it-tneħħija ta' doxorubicin u anqas l-livelli tal-plasma ta' doxorubicin (prodott metaboliku tad-doxorubicin). Il-komportamenti farmakokinetiċi ta' docetaxel, doxorubicin u cyclophosphamide ma kienux effettwati meta nġhataw flimkien.

Capecitabine

Fi studju fil-faži I, l-effett ta' capecitabine fuq il-komportament farmakokinetiku ta' docetaxel u vice-versa kienu evalwati. Il-capecitabine m'uriex effett fuq il-komportament farmakokinetiku ta' docetaxel (C_{max} u l-AUC) u ma kien hemm l-ebda effett minn docetaxel fuq il-komportament farmakokinetiku ta' prodott metaboliku 5'-DFUR, rilevanti għal capecitabine.

Cisplatin

It-tneħħija ta' docetaxel meta nġhata ma' cisplatin kienet l-istess bħal meta nġhata waħdu. Il-profil farmakokinetiku ta' cisplatin, li nġhata f'it wara l-infużjoni ta' docetaxel, huwa simili għal dak osservat b'cisplatin waħdu.

Cisplatin u 5-fluorouracil

It-teħid flimkien ta' docetaxel, cisplatin u 5-fluorouracil fi 12-il pazjent b'tumuri solidi ma kellhux effett fuq il-komportament farmakokinetiku ta' kull prodott mediċinali individwali.

Prednisone u dexamethasone

L-effett ta' prednisone fuq il-komportament farmakokinetiku ta' docetaxel meta nġhata mal-premedikazzjoni ta' dexamethasone, bħas-soltu, kien studjat f'42 pazjent.

Prednisone

Ebda effett ta' prednisone fuq il-komportament farmakokinetiku ta' docetaxel ma kien innotat.

5.3 Tagħrif ta'qabel l-użu kliniku dwar is-sigurta'

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' docetaxel ma kienx studjat.

Docetaxel intwera li huwa mutaġeniku *in vitro* fil-mikronukleju u fit-test għall-aberrazzjoni tal-kromosomi fiċ-ċelluli CHO-K1 u fit-test *in vivo* fuq il-mikronukleju fil-ġurdien. Madankollu, m'indučix mutaġeniċita fit-test t'Ames jew fi studju mutaġeniku tal-gene CHO/HGPRT. Dawn ir-riżultati huma konsistenti ma' l-attività farmakoloġika ta' docetaxel.

L-effetti mhux mixtieqa osservati fuq it-testikola, fit-testijiet ta' tossiċità fuq l-annimali gerriema jissuġerixxu li docetaxel jista' jinpedixxi l-fertilità tas-sess maskil.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Polysorbate 80
Etanol anidruż
Citric acid anidruż

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

Sentejn

Wara l-ftuħ tal-kunjett

Kull kunjett huwa għall-użu uniku u għandu jintuża immedjatament wara li jinfetaħ. Jekk ma jintużax immedjatament, fi żminijiet ta' hażna għall-użu u l-kundizzjonijiet huma r-responsabbiltà ta' min jagħmel użu minnu.

Ladarba miżjud mal-borża tal-infużjoni

Mil-punt mikrobijoloġiku, id-dilwizzjoni għandha ssir taħt kundizzjonijiet aseptiċi u kkontrollati u il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, fi żminijiet ta' hażna għall-użu u l-kundizzjonijiet huma r-responsabbiltà ta' min jagħmel użu minnu.

Ladarba giet miżjuda kif irrakkomandat fil-borża tal-infużjoni, is-soluzzjoni tal-infużjoni docetaxel, jekk tinhażen taht 25°C, tibqa' stabbli għal 6 sigħat. Għandha tiġi użata fi żmien 6 sigħat (inkluż is-siegħa ta' amministrazzjoni bhala infużjoni minn ġol-vini). Is-soluzzjoni tal-infużjoni ma għandhiex tiżdied mal-infużjoni fissa għall-iktar minn 6 sigħat f'25°C.

Barra minn hekk, ġie muri li, f'boroż li mhumiex tal-PVC, l-istabilità fiżika u kimika waqt l-użu tas-soluzzjoni tal-infużjoni magħmula skont kif irrakkomandat hija valida għal 48 siegħa meta tiġi mħażna f'temperatura ta' bejn 2°C sa 8°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna tal-prodott mediċinali dilwit, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett magħmul minn ħġieġ ċar (tip I) b'tapp tal-lasktu tal-flourtec plus (ethylene tetrafluoroethylene film) u b'siġill tal-aluminju u għatu oranġjo li jista' jitneħħa, li fih 1 ml ta' konċentrat.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett magħmul minn ħġieġ ċar (tip I) b'tapp tal-lasktu tal-flourtec plus (ethylene tetrafluoroethylene film) u b'siġill tal-aluminju u għatu aħmar li jista' jitneħħa, li fih 4 ml ta' konċentrat.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett magħmul minn ħġieġ ċar (tip I) b'tapp tal-lasktu tal-flourtec plus (ethylene tetrafluoroethylene film) u b'siġill tal-aluminju u għatu aħmar li jista' jitneħħa, li fih 8 ml ta' konċentrat.

Kull kaxxa fiha kunjett wieħed

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Docetaxel hija sustanza kimika għall-użu kontra t-tumuri u, bħal kull sustanza potenzjalment tossika, trid tkun eżerċitata l-kawtela fl-immaniġġar u fil-preparazzjoni tat-tahlitiet ta' Docetaxel Accord. L-użu ta' l-ingwanti huwa irrakkomandat.

Jekk Docetaxel Accord konċentrat, jew is-soluzzjoni ta' qabel l-infużjoni, jew l-infużjoni nnifisha tiġi f'kuntatt mal-ġilda, aħsel immedjatement u sew bis-sapun u l-ilma. Jekk Docetaxel Accord konċentrat, jew is-soluzzjoni ta' qabel l-infużjoni, jew l-infużjoni innifisha tiġi f'kuntatt mal-mukoża, aħsel immedjatement u sew bl-ilma.

Preparazzjoni ta' soluzzjoni għall-infużjoni

TUŻAX prodotti ohra mediċinali ta' docetaxel li fihom zewġ kunjetti (konċentrat u solvent) ma' dan il-prodott mediċinali li fih biss kunjett wieħed ta' konċentrat. Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni MA jeħtieġx li jkun dilwit minn qabel ma' solvent u huwa lest biex jiżdied mas-soluzzjoni għall-infużjoni.

Kull kunjett huwa għal użu ta' darba u għandu jintuża immedjatement.

Jekk il-kunjetti huma maħżuna fil-frigġ, numru ta' kaxxi ta' Docetaxel Accord konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni meħtieġa għandhom joqgħodu għal 5 minuti qabel l-użu, f'temperatura ambjentali taht 25° C.

Jista' jagħti l-każ li jkollok tuża aktar minn kunjett wieħed ta' Docetaxel Accord konċentrat imħallat biex tilhaq id-doża indikata għall-pazjent. B'mod asettiku, tella' l-ammont meħtieġ ta' Docetaxel Accord konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni billi tuża siringa kalibrata li għandha labra 21G.

Fil-kunjett ta' Docetaxel Accord 20 mg/1 ml, il-konċentrat ta' docetaxel huwa 20mg/ml.

Il-volum meħtieġ ta' Docetaxel Accord konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jkun injettat permezz ta' injezzjoni waħda (titqiba waħda) ġol-borża ta' infużjoni ta' 250 ml li jkun fiha 5% soluzzjoni tal-glukosju jew ta' kloridu tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) għall-infużjoni.

Jekk hija meħtieġa doża akbar minn 190 mg ta' docetaxel, uża volum t'infużjoni akbar biex tiżgura li ma teċċedix il-konċentrazzjoni ta' 0.74 mg/ml ta' docetaxel.

Hawwad il-borża ta' l-infużjoni b'idejk billi iċċaqlaqha/iċċaqlaqu minn naħa għall-oħra.

Il-borża tas-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tintuża fi żmien -6 sigħat f' temperatura taħt il-25°C inkluż l-infużjoni ta' siegħa waħda lill-pazjent.

Bhall-prodotti kollha parenterali, is-soluzzjoni mħallta lesta ta' Docetaxel Accord u s-soluzzjoni għall-infużjoni likwida għall-użu għandhom ikunu eżaminati viżwalment qabel l-użu; is-soluzzjonijiet li juru xi partikoli jew frak żgħir m'għandhomx jintużaw.

Is-soluzzjoni tal-infużjoni ta' docetaxel hija saturata żżejjed u għalhekk maż-żmien jista' jkun hemm xi kristallizzazzjoni. Jekk jidhru xi kristalli, is-soluzzjoni m'għandhiex tintuża iżjed u trid tintrema.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/769/001
EU/1/12/769/002
EU/1/12/769/003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 Mejju 2012
Data tal-aħħar tiġdid: Frar 23, 2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħrug tal-lott

Accord Healthcare Ltd.
Ground Floor
Sage House
319 Pinner road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Ir-Renju Unit

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Il-Polonja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħrug tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Mhux applikabbli

• Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni

Mhux applikabbli

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml konċentrat għall-infużjoni
docetaxel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml ta' konċentrat fih 20mg docetaxel.

Kunnett wiehed ta' 1ml ta' konċentrat fih 20mg ta' docetaxel

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: polysorbate 80, ethanol anhydrous (ara l-fuljett għal aktar informazzjoni) u citric acid anhydrous.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

ATTENZJONI: Lesta biex tiżdied ma' soluzzjoni għall-infużjoni.

Użu għal ġol-vini
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Kunnett li jintuża darba biss

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Żmien kemm idum tajjeb fil-borża tal-infużjoni: ara l-fuljett

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25 °C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/769/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Docetaxel Accord 20 mg/1ml koncentrat sterili
docetaxel
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

ĊITOTOSSIKU

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' BARRA/Docetaxel Accord 80 mg/4 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml konċentrat għall-infużjonidocetaxel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml ta' konċentrat fih 20mg docetaxel.

Kunnett wiehed ta' 4ml ta' konċentrat fih 80mg ta' docetaxel

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: polysorbate 80, ethanol anhydrous (ara l-fuljett għal aktar informazzjoni) u citric acid anhydrous.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

ATTENZJONI: Lesta biex tiżdied ma' soluzzjoni għall-infużjoni.

Użu għal ġol-vini

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Kunnett li jintuża darba biss

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Żmien kemm idum tajjeb fil-borża tal-infużjoni: ara l-fuljett

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25 °C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/769/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat sterili
docetaxel
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

ĊITOTOSSIKU

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat għall-infużjoni
docetaxel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml ta' koncentrat fih 20mg docetaxel.

Kunnett wiehed ta' 8 ml ta' koncentrat fih 160mg ta' docetaxel

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: polysorbate 80, ethanol anhydrous (ara l-fuljett għal aktar informazzjoni) u citric acid anhydrous.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

ATTENZJONI: Lesta biex tiżdied ma' soluzzjoni għall-infużjoni.

Użu għal ġol-vini
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Kunnett li jintuża darba biss

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Żmien kemm idum tajjeb fil-borża tal-infużjoni: ara l-fuljett

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25 °C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/769/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml konċentrat sterili
docetaxel
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

ĊITOTOSSIKU

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent
Docetaxel Accord 20 mg/1 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Docetaxel Accord 80 mg/4 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Docetaxel Accord 160 mg/8 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
docetaxel

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F' dan il-fuljett:

1. X'inhu Docetaxel Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Docetaxel Accord
3. Kif għandek tuża Docetaxel Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Docetaxel Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Docetaxel Accord u għalxiex jintuża

L-isem ta' din il-medicina huwa Docetaxel Accord. L-isem komuni tagħha huwa docetaxel. Id-docetaxel hija sustanza derivata mill-weraq, taħt għamla ta' labar, tas-siġar tat-tassu. Docetaxel jappartjeni għall-klassi ta' medicini kontra l-kanċer li jissejhu taxoids.

Docetaxel Accord kien preskritt mit-tabib tiegħek għat-trattament tal-kanċer tas-sider, xi tipi speċjali ta' kanċer tal-pulmun (dak it-tip ta' kanċer tal-pulmun li mhux ikkaratterizzat minn ċelluli żgħar), kanċer tal-prostata, kanċer ta' l-istonku jew kanċer tar-ras u ta' l-għonq:

- Għat-trattament ta' kanċer avvanzat tas-sider, docetaxel jista' jingħata jew waħdu jew flimkien ma' doxorubicin jew trastuzumab jew capecitabine.
- Għat-trattament ta' kanċer bikri tas-sider b'involverment jew le tal-glandoli limfatiċi, docetaxel jista' jingħata flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide.
- Għat-trattament tal-kanċer tal-pulmun, docetaxel jista' jingħata jew waħdu jew flimkien ma' cisplatin.
- Għat-trattament ta' kanċer tal-prostata, docetaxel jingħata flimkien ma' prednisone jew prednisolone.
- Għat-trattament ta' kanċer metastatiku ta' l-istonku, docetaxel jingħata flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil.
- Għat-trattament ta' kanċer tar-ras u l-għonq, docetaxel jingħata flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Docetaxel Accord

M'għandux jingħatalek Docetaxel Accord

- jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal docetaxel jew għal xi sustanza oħra ta' Docetaxel Accord (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk in-numru taċ-ċelluli bojod fid-demm huwa baxx wisq.
- jekk għandek mard serju tal-fwied.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Qabel kull darba li tibda l-kura b' Docetaxel Accord ikollok tagħmel testijiet tad-demmm biex tiċċekja jekk għandekx biżżejjed ċelluli fid-demmm u funzjoni adegwata tal-fwied biex tkun tista' tiegħu Docetaxel Accord. Fil-każ li jkun hemm abnormalitajiet fiċ-ċelluli bojod tad-demmm, jista' jkollok id-deni jew infezzjonijiet assoċjati magħhom.

Għid minnufih lit-tabib, lill-ispizjar tal-isptar jew lill-infermier tiegħek jekk għandek ugiġh jew sensibilità fl-addome, dijarea, emorragija rettali, demm fl-ippurgar jew deni. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu l-ewwel sinjali ta' tossiċità gastro-intestinali serja, li tista' tkun fatali. It-tabib tiegħek għandu jiehu hsiebhom b' mod immedjat.

Tkellem mat-tabib, mal-ispizjar tal-isptar jew mal-infermier tiegħek jekk għandek problemi fil-vista. F'każ ta' problemi fil-vista, b' mod partikulari vista m'cajpra, għandek minnufih tagħmel eżaminazzjoni tal-ghajnejn u tal-vista.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar tal-isptar jew lin-ners jekk kellek xi reazzjoni allergika għal terapija preċedenti ta' paclitaxel.

Tkellem mat-tabib, mal-ispizjar tal-isptar jew mal-infermier tiegħek jekk għandek problemi fil-qalb.

Jekk fil-pulmuni tiegħek jiżviluppaw xi problemi akuti jew dawn imorru għall-agħar (deni, qtugħ ta' nifs jew sogħla), jekk jogħġbok għid minnufih lit-tabib, lill-ispizjar tal-isptar jew lill-infermier tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jwaqqaflek il-kura immedjament.

Ser jgħidulek biex tiegħu l-premedikazzjoni li tikkonsisti f' corticosteroid orali bħal dexamethasone, jum qabel tiegħu Docetaxel Accord u trid tkompli hekk għal jum wiehed jew jumejn wara, biex tnaqqas ir-riskju ta' xi effetti mhux mixtieqa li jista' jkollok wara l-infuzjoni ta' Docetaxel Accord, speċjalment reazzjonijiet allergiċi u żamm ta' fluwidu (nefha ta' l-idejn, saqajn, riglejn jew zieda fil-piż).

Waqt it-trattament, tista' tingħata xi mediċini oħra biex jinżamm l-għadd taċ-ċelluli tad-demmm tiegħek.

B' Docetaxel Accord ġew irrapportati problemi severi fil-ġilda bħal Sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS-*Stevens-Johnson Syndrome*), Nekroliżi Tossika tal-Epidermide (TEN, *Toxic Epidermal Necrolysis*) u Pustulloži Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*):

- sintomi ta' SJS/TEN jistgħu jinkludu l-formazzjoni ta' nfafet, qxur jew dmija minn kwalunkwe parti tal-ġilda tiegħek (inkluż xufftejk, għajnejk, halqek, imniehrek, ġenitali, idejn jew saqajn) b'raxx jew mingħajru. Fl-istess hin jista' jkollok ukoll sintomi li jixbhu dawk tal-influenza bħal deni, tkexkix ta' bard jew ugiġh fil-muskoli.
- sintomi ta' AGEP jistgħu jinkludu raxx bi ħmura u qxur mifrux sew bi protuberanzi taħt il-ġilda minfuha (inkluż fit-tinjiet tal-ġilda tiegħek, f' sidrek u fl-estremitajiet ta' fuq) u nfafet flimkien mad-deni.

Jekk tiżviluppa reazzjonijiet severi fil-ġilda jew kwalunkwe waħda mir-reazzjonijiet imniżżlin hawn fuq, ikkuntattja minnufih lit-tabib tiegħek jew professjonist tal-kura tas-saħħa.

Docetaxel Accord fih l-alkoħol. Iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk tbatu minn dipendenza ta' l-alkoħol, epilessija jew indeboliment tal-fwied. Ara wkoll is-sezzjoni "Docetaxel Accord fih l-ethanol (l-alkoħol)" hawn taħt.

Mediċini oħra u Docetaxel Accord

Jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lis-spizjar fl-isptar tiegħek jekk qiegħed tiegħu jew haadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta. Dan għaliex Docetaxel Accord jew il-mediċina l-oħra jistgħu ma jaħdmux tajjeb daqs dak mistenni u jista' jkun aktar probabbli li tiżviluppa xi effetti sekondarji.

L-ammont ta' alkoħol f' dan il-prodott mediċinali jista' jbidel l-effetti ta' prodotti mediċinali oħra.

Tqala, treddigh u fertilità

Itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu xi medicina .

Docetaxel Accord MA JISTAX jittiehed jekk inti tqila b'arbija ħlief meta huwa ndikat mit-tabib tiegħek.

M'għandekx toħroġ tqila waqt it-trattament b'din il-medicina u għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt il-kura, minhabba li docetaxel jista' jkun ta' ħsara lit-tarbija mhux imwielda. Jekk toħroġ tqila waqt it-trattament, għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjament.

Ma tistax tredda' waqt li qed tieħu l-kura b' docetaxel.

Jekk inti raġel li qed tiġi kkurat b' docetaxel, inti avżat biex ma ssirx missier waqt u sa 6 xhur wara t-trattament u sabiex tfittex parir għal konservazzjoni ta' l-isperma qabel it-trattament minhabba minhabba li docetaxel jista' jibdel il-fertilità maskili.

Sewqan u thaddim ta' magni:

L-ammont ta' alkoħol f'dan il-prodott medicinali jista' jnaqqas il-hila tal-pazjent li jsuq jew ihaddem magni. Jista' jkolllok effetti sekondarji ta' din il-medicina li jistgħu jnaqqas il-hila tiegħek li ssuq, tuża l-ghodda jew thaddem magni (ara sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli). Jekk jiġri hekk , issuq jew tużax xi għodda jew magni qabel ma tiddiskuti mat-tabib, mal-infermier jew mal-ispizjar tal-isptar tiegħek.

Docetaxel Accord fih l-ethanol (l-alkoħol)

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml fih

50 vol% ethanol anhydrous (alkoħol), jiġifieri sa 395 mg ethanol anhydrous kull kunjett, ekwivalenti għal 10 ml ta' birra jew 4 ml inbid għal.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml fih

50 vol% ethanol anhydrous (alkoħol), jiġifieri sa 1.58 g ethanol anhydrous kull kunjett, ekwivalenti għal 40 ml ta' birra jew 17 ml inbid għal.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml fih

50 vol% ethanol anhydrous (alkoħol), jiġifieri sa 3.16 g ethanol anhydrous kull kunjett, ekwivalenti għal 80 ml ta' birra jew 33 ml inbid għal.

Dan jista' jkun ta' ħsara għal dawk li jbatu mill-alkoħolizmu

Li għandu jitqies f'każ li inti tqila jew qed tredda' fi f'al u gruppi b'riskju għoli bħal pazjenti b'mard tal-fwied, jew epilessija.

L-ammont ta' alkoħol f'din il-medicina jista' jkollu effetti fuq is-sistema nervuża ċentrali (il-parti tas-sistema nervuża li tinkludi l-moħħ u l-korda spinali).

3. Kif għandek tuża Docetaxel Accord

Docetaxel Accord sejjer jingħatalek minn professjonist fil-qasam tas-saħħa.

Doża rakkomandata

Id-doża tiddependi fuq il-piż tiegħek u l-qagħda ġenerali li tinsab fiha. It-tabib tiegħek sejjer jikkalkula l-erja tas-superfici ta' gismek f' metri kwadri (m²) u b'hekk ser ikun jista' jikkalkula d-doża li għandek tieħu.

Il-metodu u l-mod ta' kif jingħata

Docetaxel Accord sejjer jingħatalek permezz t'infużjoni f' waħda mill-vini tiegħek (għal użu ġol-vini). L-infużjoni iddum madwar siegħa u waqt din il-proċedura inti ser tkun l-isptar.

Kemm jingħata spiss

Għandek normalment tirċievi l-infużjoni tiegħek darba kull 3 ġimgħat.

It-tabib tiegħek jista' jibdiliek id-doża u l-frekwenza tad-doži skont ir-riżultati tad-demmm, il-qagħda ġenerali tiegħek u r-rispons għal Docetaxel Accord. Partikulament, jekk jogħġbok, għid lit-tabib tiegħek jekk speċjalment tiżviluppa id-dijarea, selhiet fil-ħalq, sensazzjoni ta' nmemnim jew xi parti imtarrxa tal-ġisem jew deni u agħti kwalunkwe riżultat tat-testijiet tiegħek tad-demmm lit-tabib jew tabiba tiegħek. B'din l-informazzjoni tippermetti lit-tabib/tabiba biex jiddeċiedi/tiddeċiedi jekk id-dożzaġġ għandu jiġi mnaqqas. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek fl-isptar.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

It-tabib tiegħek sejjer jiddiskuti dawn miegħek u jispjegalek ir-riskju u l-benefiċji potenzjali tat-trattament.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komunement irrapportati ta' docetaxel waħdu huma: tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli ħomor u bojod tad-demmm, alopeċja, tqalligħ, rimettar, selhiet tal-ħalq, dijarea u għeja.

Is-severità ta' dawn il-ġrajjet avversi ta' docetaxel jistgħu jiżdiedu meta docetaxel jingħata flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra.

Waqt l-infużjoni fl-isptar jistgħu jseħħu dawn ir-reazzjonijiet allergiċi (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- fwawar, reazzjonijiet fil-ġilda, ħakk,
- rass tas-sider, tbatija fin-nifs,
- deni jew tkexkix tal-bard,
- uġiġħ fid-dahar,
- pressjoni baxxa

Reazzjonijiet aktar severi jistgħu jiġru.

Jekk kellek xi reazzjoni allergika għal paclitaxel, jista' jkollok ukoll reazzjoni allergika għal docetaxel, li tista' tkun aktar severa.

L-istaff ta' l-isptar jimmoniterjawlek il-kundizzjoni tiegħek mill-qrib waqt it-trattament. Għidilhom immedjatement jekk tinduna b'waħda minn dawn l-effetti.

Bejn infużjoni u oħra ta' docetaxel jista' jkollu dawn l-effetti, li l-frekwenza tagħhom tvarja skont it-taħlita ta' medicini li qed tieħu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- infezzjonijiet, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija), jew dak taċ-ċelluli bojod (li huma importanti fit-taqbida kontra l-infezzjoni) u l-plejtlits,
- deni: jekk dan jiżviluppalek għandek tghid lit-tabib tiegħek immedjatement
- reazzjonijiet allergiċi kif deskritti hawn fuq
- nuqqas t'aptit (anoreskja)
- Insonnija

- sensazzjoni li xi parti imtarrxa ta' ġismek jew tnevmim, jew uġigh fil-ġogi jew muskoli
- uġigh ta' ras
- tibdil fis-sens tat-teghim
- infjammazzjoni ta' l-ġhajn jew tidmigh ta' l-ġhajnejn
- nefha dovuta għal difett fil-funzjoni tas-sistema limfatika
- qtugh ta' nifs
- tnixxija ta' l-immieher; infjammazzjoni tal-gerżuma u l-immieher; sogħla
- tinfarag
- selhiet fil-halq
- taqlib ta' l-istonku inkluzi t-tqalligh, rimettar u d-dijarea, stitikezza
- uġigh addominali
- indigistjoni
- twaqqigh tax-xagħar: fil-biċċa l-kbira tal-kazijiet ix-xagħar għandu normalent jerga' jikber. F'xi każi (frekwenza mhux magħrufa) ġie osservat twaqqigh tax-xagħar permanenti
- ħmura u nefha tal-pali t'idejk jew il-qighan ta' saqajk li jistghu jikkaġunaw li l-ġilda titqaxxar (din tista' tigrigi ukoll fid-dirġhajn, il-wiċċ u l-ġisem)
- bidla fil-kulur tad-dwiefer tieghek, li jistghu jinqalghu
- uġigh fil-muskoli, uġigh tad-dahar u uġigh fl-ghadam
- bidla fil-mestrwazzjoni jew in-nuqqas tagħha
- nefha ta' l-idejn, saqajn u riġlejn
- għejja jew thossok qiesek bl-influwenza
- zieda jew tnaqqis fil-piż
- infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs.

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- candidiasis orali
- deidrazzjoni
- sturdament
- tnaqqis tas-smigh
- waqgħa tal-pressjoni tad-demmm; polz irregolari jew il-qalb thabbat mgħaġġla
- insuffiċjenza tal-qalb
- esofaġite
- ħalq xott
- diffikultà jew uġigh meta tibra'
- emoraġija
- l-enzimi għoljin tal-fwied (għalhekk, meħtieġa it-testijiet regolari tad-demmm)
- zidiet fil-livelli taz-zokkor fid-demmm (dijabete)
- tnaqqis fil-potassium, fil-calcium u/jew fil-phosphate fid-demmm.

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- ħass ħazin
- fis-sit ta' l-injezzjoni, reazzjonijiet fil-ġilda, flebite (infjammazzjoni tal-vina) few nefha
- emboli tad-demmm
- lewkimja mijeloidje akuta u sindrome mijelodisplastika (tipi ta' kanċer tad-demmm) jistghu jseħħu f'pazjenti kkurati b' docetaxel flimkien ma' ċerti trattamenti oħra kontra l-kanċer.

Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- infjammazzjoni tal-kolon, tal-musrana ż-żgħira, li jistghu jkunu fatali (frekwenza mhux magħrufa); perforazzjoni intestinali.

Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- mard interstizjali tal-pulmun (infjammazzjoni fil-pulmuni li tikkawża sogħla u diffikultà biex tieħu n-nifs. Infjammazzjoni tal-pulmuni tista' tiżviluppa wkoll meta t-terapija b' docetaxel tintuża mar-radjuoterapija)
- pulmonite (infezzjoni fil-pulmuni)

- fibrozi tal-pulmuni (titrabba bhal qoxra u r-rita tal-pulmun tehxien b'konsegwenza li jkun hemm qtugh ta' nifs)
- vista mcajpra minhabba nefha tar-retina gewwa l-ghajn (edima makulari cistojde)
- tnaqqis fil-livell tas-sodium u/jew tal-manjesju u/jew tal-kalēju fid-demmm tieghek (disturbi fil-bilanċ tal-elettroliti).
- aritmija ventrikulari jew takikardija ventrikulari (li jidhru bhala thabbit tal-qalb irregolari u/jew mgħaġġel, qtugh sever tan-nifs, sturdament u/jew hass hażin). Xi whud minn dawn is-sintomi jstgħu jkunu serji. Jekk jigrri hekk, għandek minnufih tgħid lit-tabib tieghek.
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni fis-sit ta' reazzjoni preċedenti.
- limfoma mhux ta' Hodgkin (kancer li jaffettwa s-sistema immuni) u kancers oħra jstgħu jseħħu f'pazjenti kkurati b'docetaxel flimkien ma' ċerti trattamenti oħra kontra l- kancer.
- Sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson Syndrome*) u Nekroliżi Tossika tal-Epidermide (TEN, *Toxic Epidermal Necrolysis*) (il-formazzjoni ta' nfafet, taqxir jew dmija minn kwalunkwe parti tal-ġilda tieghek (inkluż xufftejk, għajnejk, halqek, imniehrek, ġenitali, idejn jew saqajn) b'raxx jew mingħajru. Fl-istess hin jista' jkollok ukoll sintomi li jixbhu dawk tal-influenza bhal deni, tkexkix ta' bard jew ugiġh fil-muskoli.)
- Pustullozi Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) (raxx bi hmura u qxur mifruux sew bi protuberanzi taht il-ġilda minfuha (inkluż fit-tinjiet tal-ġilda tieghek, f'sidrek u fl-estrematijiet ta' fuq) u nfafet flimkien mad-deni.)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar tal-isptar jew l-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#)*. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Docetaxel Accord

Żommu din il-medicina fejn ma tintlaħaqx u ma tidhirx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna ta' barra u fuq il-tikketta tal-kunjett wara il-EXP. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar .

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Uża l-kunjett immedjatament wara li jinfetaħ. Jekk ma jintużax immedjatament, fi zminijiet ta' hażna għall-użu u l-kundizzjonijiet huma r-responsabbiltà ta' min jagħmel użu minnu.

Mil-lat mikrobijologiku, id-dilwizzjoni għandha ssir taht kundizzjonijiet asettici u kkontrollati.

Uża l-medicina immedjatament wara li tkun ġiet miżjuda fil-borża ta' infużjoni. Jekk ma jintużax immedjatament, fi zminijiet ta' hażna għall-użu u l-kundizzjonijiet huma r-responsabbiltà ta' min jagħmel użu minnu u normalment ma jkunux itwal minn 6 sigħat f'temperatura taht 25°C inkluż l-infużjoni ta' siegħa wahda lill-pazjent.

Ġie muri li, f'boroż li mhumiex tal-PVC, l-istabilità fiżika u kimika waqt l-użu, tas-soluzzjoni tal-infużjoni magħmula skont kif irrakkomandat, hija valida għal 48 siegħa meta tiġi mhażna f'temperatura ta' bejn 2°C sa 8°C.

Hejji s-soluzzjoni tal-infużjoni kif rakkomandat. Tgħaqqadx is-soluzzjoni tal-infużjoni mas-sett tal-infużjoni għal aktar minn 6 sigħat meta maħżun f'25°C.

Is-soluzzjoni tal-infuzjoni docetaxel hija ssaturata żżejjed u għalhekk maż-żmien jista' jkun hemm xi kristallizzazzjoni. Jekk jidhru xi kristalli, is-soluzzjoni m'għandhiex tintuża iżjed u trid tintrema.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ . Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakett u informazzjoni oħra

X'fih il-kunjett ta' Docetaxel Accord konċentrat

- Is-sustanza attiva hi docetaxel. Kull ml tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni ta' docetaxel fih 20 mg ta' docetaxel.

Kunjett wiehed ta' 1 ml ta' konċentrat fih 20 mg ta' docetaxel

Kunjett wiehed ta' 4 ml ta' konċentrat fih 80 mg ta' docetaxel.

Kunjett wiehed ta' 8 ml ta' konċentrat fih 160 mg ta' docetaxel

- Is-sustanzi l-oħra huma polysorbate 80, ethanol anidru (ara sezzjoni 2) u aċidu ċitriku anhydrous.

Kif jidher Docetaxel Accord u l-kontenut tal-pakkett

Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni, Docetaxel Accord, huwa soluzzjoni ċara ta' kulur isfar mitfi għal dak isfar jagħti fil-kanella.

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml huwa fornut minn kunjett ta' 5 ml magħmul minn ħġieġ ċar , b'tapp tal-gomma fluorotec plus u sigill tal-aluminju u kappa li tista' tgħolliha biex tiftaħha kulur aħmar.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml huwa fornut minn kunjett ta' 5 ml magħmul minn ħġieġ ċar , b'tapp tal-gomma fluorotec plus u sigill tal-aluminju u kappa li tista' tgħolliha biex tiftaħha kulur orangjo dan.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml huwa fornut minn kunjett ta' 10 ml magħmul minn ħġieġ ċar , b'tapp tal-gomma fluorotec plus u sigill tal-aluminju u kappa li tista' tgħolliha biex tiftaħha kulur aħmar.

Daqs tal-pakkett:

Kull kaxxa fiha kunjett wiehed ta' 1 ml ta' konċentrat.

Kull kaxxa fiha kunjett wiehed ta' 4 ml ta' konċentrat.

Kull kaxxa fiha kunjett wiehed ta' 8 ml ta' konċentrat.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spanja

Manifattur

Accord Healthcare Limited

Sage House

319, Pinner Road

North Harrow, Middlesex HA1 4HF

Ir-Renju Unit

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Il-Polonja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku

GWIDA TA' PREPARAZZJONI GHALL-UŻU MA' DOCETAXEL ACCORD KONĊENTRAT GĦAL SOLUZZJONI GHALL-INFUŻJONI

Huwa importanti li taqra l-kontenut kollu ta' din gwida qabel ma ssir il-preparazzjoni tas-soluzzjoni ta' infużjoni Docetaxel Accord

Rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġar bla periklu

Docetaxel huwa sustanza antineoplastika u bħal kull sustanza oħra li tista' tkun tossika, wiehed għandu joqgħod attent meta jiġi f'kuntatt miegħu u waqt il-preparazzjoni tas-soluzzjonijiet tiegħu. Huwa rakkomandat l-użu tal-ingwanti.

Jekk b'xi mod is-soluzzjoni ta' infużjoni jew il-konċentrat Docetaxel Accord jiġi f'kuntatt mal-ġilda, aħsel sew u immedjatement bis-sapun u l-ilma. Jekk b'xi mod jiġi f'kuntatt mal-membrani mukużi aħsel sew u immedjatement bl-ilma.

Preparazzjoni għall-ġhoti minn ġol-vini

Preparazzjoni tas-soluzzjoni ta' l-infużjoni

TUŻAX medicini oħra ta' docetaxel li fihom zewġ kunjetti (konċentrat u solvent) ma' din il-medicina (Docetaxel Accord 20 mg/1 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, li jkun fih biss kunjett wiehed).

TUŻAX medicini oħra ta' docetaxel li fihom zewġ kunjetti (konċentrat u solvent) ma' din il-medicina (Docetaxel Accord 80 mg/4 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, li jkun fih biss kunjett wiehed).

TUŻAX medicini oħra ta' docetaxel li fihom zewġ kunjetti (konċentrat u solvent) ma' din il-medicina (Docetaxel Accord 160 mg/8 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, li jkun fih biss kunjett wiehed).

Docetaxel Accord konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni m'għandux bżonn li l-ewwel jiġi dilwit b'xi solvent u huwa lest biex jiżdied mas-soluzzjoni ta' infużjoni.

- Kull kunjett huwa għall-użu ta' darba biss u wara li jinfetaħ għandu jiġi użat minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-kundizzjonijiet u ż-żmien tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah. Biex tikseb id-doża tal-pazjent jista' jkollok bżonn iżjed minn kunjett wiehed ta' Docetaxel Accord 20 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Per eżempju, għal doża ta' 140 mg docetaxel ikollok bżonn ta' 7 ml docetaxel konċentrat għal soluzzjoni.
- B'mod asettiku u permezz ta' siringa kkalibrata li għandha labra 21G, iġbed l-ammont li jkollok bżonn ta' Docetaxel Accord konċentrat għal soluzzjoni għall-injezzjoni għall-infużjoni.

Fil-kunjett ta' Docetaxel Accord, il-konċentrat ta' docetaxel hu 20mg/ml

- Imbagħad, injetta permezz ta' injezzjoni waħda (titqiba waħda) ġo flixxun jew borża ta' infużjoni ta' 250 ml li jkun fihom jew soluzzjoni ta' 5 % glucose jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml sodium chloride (0.9 %). Jekk ikun hemm bżonn ta' doża aktar minn 190 mg docetaxel, il-kontenitur tal-infużjoni għandu jkun ta' volum akbar sabiex il-konċentrazzjoni ta' docetaxel ma tkunx iżjed minn 0.74 mg/ml.
- B'mod manwali hallat il-borża jew il-flixxun tal-infużjoni billi xxenglu minn naħa għal oħra.
- Mil-lat mikrobijologiku, ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni għandha ssir taħt kundizzjonijiet asettici u kkontrollati u s-soluzzjoni ta' l-infużjoni għandu jiġi użat minnufih. Jekk ma jintużax immedjatement, fi żminijiet ta' ħażna għall-użu u l-kundizzjonijiet huma r-responsabbiltà ta' min jagħmel użu minnu.
Ladarba giet miżjuda kif irrakkomandat fil-borża tal-infużjoni, is-soluzzjoni tal-infużjoni docetaxel, jekk tinħażen taħt 25°C, tibqa' stabbli għal 6 sigħat. Għandha tiġi użata fi żmien 6 sigħat (inkluż is-sieġha ta' amministrazzjoni bħala infużjoni minn ġol-vini).

Barra minn hekk, ġie muri li, f'boroż li mhumiex tal-PVC, l-istabilità fiżika u kimika waqt l-użu, tas-soluzzjoni tal-infużjoni magħmula skont kif irrakkomandat, hija valida għal 48 siegħa meta tiġi mhażna f'temperatura ta' bejn 2°C sa 8°C.

Is-soluzzjoni tal-infużjoni docetaxel hija ssaturata żżejjed u għalhekk maż-żmien jista' jkun hemm xi kristallizzazzjoni. Jekk jidhru xi kristalli, is-soluzzjoni m'għandhiex tintuża iżjed u trid tintrema.

- Qabel l-użu, bħal kull prodott li jingħata permezz ta' injezzjoni, is-soluzzjoni tal-infużjoni Docetaxel Accord għandu jiġi eżaminat b' mod viżwali u soluzzjonijiet li jkun fihom xi materja solida għandhom jintremew.

Rimi

Kull haġa li ntuzat għad-dilwizzjoni u għall-għoti għandha tintrema skont il-proċeduri standard.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.