

Prodott medicinali m'għadux awtorizzat

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Docefrez 20 mg trab u solvent għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett b'doża waħda ta' trab fih 20 mg ta' docetaxel (anhydrous).
Wara li ssir it-tahlita, 1 ml ta' konċentrat ikun fih 24 mg/ml ta' docetaxel.

Sustanzi mhux attivi: is-solvent fih 35.4% (w/w) ethanol.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab lajofilizzat abjad.

Is-solvent hu soluzzjoni viskuża, ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tas-sider

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

- kanċer operabbli u li nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider
- kanċer operabbli li ma nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider.

Għall-pazjenti li għandhom kanċer operabbli li ma nfirixx 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 flimkien ma' doxorubicin hu indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider lokalment avanzat jew metastatiku, li ma kinux ħadu terapija ċitotossika għal din il-kundizzjoni fil-passat.

Docetaxel meta jingħata waħdu hu indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider, lokalment avanzat jew metastatiku, wara l-falliment ta' terapija ċitotossika. It-terapija preċedenti kellha tinkludi xi anthracycline jew xi sustanza alkylating.

Docetaxel flimkien ma' trastuzumab hu indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, liema tumuri jesprimu żżejjed HER2, u li fil-passat ma kinux ħadu kimoterapija għal mard metastatiku.

Docetaxel flimkien ma' capecitabine hu indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider lokalment avanzat jew metastatiku, wara l-falliment tal-kimoterapija ċitotossika. It-terapija preċedenti kellha tinkludi xi anthracycline.

Kanċer tal-pulmun mhux ta' ċelluli żgħar

Docetaxel hu indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux ta' ċelluli żgħar lokalment avanzat jew metastatiku wara l-falliment ta' kimoterapija ċitotossika li ngħatat qabel.

Docetaxel flimkien ma' cisplatin hu indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux ta' ċelluli żgħar lokalment avanzat jew metastatiku u li ma jistax jitneħħa f'pazjenti li fil-passat ma ngħatawx terapija ċitotossika għal din il-kundizzjoni.

Kanċer tal-prostata

Docetaxel flimkien ma' prednisone jew prednisolone hu indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tal-prostata, li ma jirrispondix għall-kura bl-ormoni.

Adenokarċinoma tal-istonku

Docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil hu indikat għall-kura ta' pazjenti li għandhom adenokarċinoma metastatika tal-istonku, inkluż adenokarċinoma tal-parti fejn l-istonku jingħaqad mal-esofagu, u li ma kinux hađu l-kimoterapija qabel għal mard metastatiku.

Kanċer tar-ras u tal-ghonq

Docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil hu indikat għall-kura induttiva f'pazjenti b'kanċer tal-ġilda skwamuża, lokalment avanzat, tar-ras u l-ghonq.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

L-użu ta' docetaxel għandu jkun limitat biss għal ċentri speċjalizzati fl-ghoti tal-kimoterapija ċitotossika u għandu jingħata biss taht is-supervizjoni ta' tabib imħabreg fl-użu tal-kimoterapija kontra l-kanċer (ara sezzjoni 6.6).

Doża rrakkomandata:

Għal kanċer tas-sider, tal-istonku, tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar, u tar-ras u tal-ghonq, il-premedikazzjoni li tikkonsisti minn kortikosteroid orali, bħal dexamethasone 16 mg kuljum (eż. 8 mg BID) għal 3 ijiem, mibdija jum qabel l-ghoti ta' docetaxel, sakemm mhux kontra-indikat, tista' tintuża (ara sezzjoni 4.4). Il-profilassi b'G-CSF tista' tintuża biex tnaqqas ir-riskju ta' effetti tossiċi ematoloġiċi.

Għall-kanċer tal-prostata, billi jkun hemm l-użu fl-istess hin ta' prednisone jew prednisolone, il-kors irrakkomandat tal-premedikazzjoni hu t-tehid ta' 8 mg dexamethasone oralment, 12-il siegħa, 3 sığhat u siegħa qabel l-infużjoni ta' docetaxel (ara sezzjoni 4.4).

Docetaxel jingħata bħala infużjoni ta' 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 rrakkomandata ta' docetaxel hi 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' dożaġġTAC) (ara ukoll Aġġustamenti fid-doża waqt il-trattament). Fil-trattament ta' pazjenti li għandhom kanċer tas-sider lokalment avanzat jew metastatiku, id-doża rrakkomandata ta' docetaxel hi 100 mg/m² meta jintuża wahdu. Meta jintuża għall-trattament primarja, docetaxel 75 mg/m² jingħata flimkien ma' doxorubicin (50 mg/m²).

Flimkien ma' trastuzumab, id-doża rrakkomandata ta' docetaxel hi 100 mg/m² kull tliet ġimgħat, bi trastuzumab jingħata darba fil-ġimgħa. Fl-istudju importanti ħafna l-infużjoni inizjali ta' docetaxel inbdiet l-ghada tal-ewwel doża ta' trastuzumab. Id-doża sussegwenti ta' docetaxel ingħataw immedjatament wara t-tlestija tal-infużjoni 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 rrakomandata ta' docetaxel hi 75 mg/m^2 kull tliet ġimgħat, flimkien ma' capecitabine 1250 mg/m^2 darbtejn kuljum (fi żmien 30 minuta wara l-ikel) għal ġimagħtejn, segwit b'perijodu ta' waqfien ta' ġimgħa. Biex tkun ikkalkulata d-doża ta' capecitabine skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem, ara l-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor ta' capecitabine.

Kanċer tal-pulmun mhux ta' ċelluli żgħar

F'pazjenti li qatt ma ħadu l-kimoterapija qabel u li qed jiġu kkurati għall-kanċer tal-pulmun mhux ta' ċelluli żgħar, il-kors tad-doża rrakomandata hu docetaxel 75 mg/m^2 segwit immedjatament minn cisplatin 75 mg/m^2 fuq perijodu ta' bejn 30 u 60 minuta. Għall-kura fejn il-kimoterapija preċedenti bbazata fuq il-platinum ma tkunx irnexxiet, id-doża rrakomandata hi ta' 75 mg/m^2 bħala sustanza waħda.

Kanċer tal-prostata

Id-doża rrakomandata ta' docetaxel hi 75 mg/m^2 . Prednisone jew prednisolone 5 mg orali darbtejn kuljum li tingħata kontinwament (ara sezzjoni 5.1).

Adenokarċinoma tal-istonku

Id-doża rrakomandata ta' docetaxel hi 75 mg/m^2 mogħtija bħala infużjoni ta' siegħa, segwita minn cisplatin 75 mg/m^2 , bħala infużjoni ta' minn siegħa sa 3 sigħat (it-tnejn fl-ewwel jum biss), segwita minn 5-fluorouracil 750 mg/m^2 kuljum, mogħti bħala infużjoni kontinwa fuq medda ta' 24 siegħa għal 5t ijiem, mibdiya fit-tmiem tal-infużjoni ta' cisplatin.

Il-trattament għandha tiġi ripetuta kull tliet ġimgħat. Il-pazjenti għandhom jirċievu l-premedikazzjoni bl-antiemetiċi u idratazzjoni xierqa qabel jingħata cisplatin. Il-profilassi b'G-CSF għandha tintuża biex tnaqqas ir-riskju ta' effetti tossiċi ematoloġiċi (Ara wkoll: Agġustamenti fid-doża waqt il-trattament).

Kanċer tar-ras u tal-ghonq

Il-pazjenti għandhom jirċievu l-premedikazzjoni bl-antiemetiċi u 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 fil-parti tal-istudju dwar docetaxel tal-istudji TAX323 u TAX324, irċievu profilassi bl-antibijotiċi

- Kimoterapija induttiva segwita minn radjuterapija (TAX 323)

Għall-kura induttiva ta' karċinoma inoperabbli taċ-ċelluli skwamużi lokalment avanzat, fir-ras u fl-ghonq (SCCHN), id-doża rrakomandata ta' docetaxel hi 75 mg/m^2 bħala infużjoni ta' siegħa, segwita minn cisplatin 75 mg/m^2 fuq medda ta' siegħa, fl-ewwel jum, segwita minn 5-fluorouracil bħala infużjoni kontinwa ta' 750 mg/m^2 kuljum għal hamest ijiem. Dan il-kors jingħata kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli. Wara l-kimoterapija, il-pazjenti għandhom jirċievu r-radjuterapija.

- Kimoterapija Induttiva segwita b'kimoradjuterapija (TAX 324)

Għal kura induttiva ta' pazjenti b'karċinoma inoperabbli taċ-ċelluli skwamużi lokalment avanzata tar-ras u tal-ghonq (SCCHN) (li teknikament ma jistax jitneħħa, bi probabbiltà baxxa ta' kura kirurgika, u bi skop ta' preservazzjoni tal-organi), id-doża rrakomandata ta' docetaxel hi 75 mg/m^2 bħala infużjoni ta' siegħa f'jum 1, segwita minn cisplatin 100 mg/m^2 mogħti bħala infużjoni ta' minn 30 minuta sa 3 sigħat, segwita minn 5-fluorouracil 1000 mg/m^2 kuljum bħala infużjoni kontinwa minn jum 1 sa jum 4. Dan il-kors jingħata kull 3 ġimgħat għal 3 ċikli. Wara l-kimoterapija, il-pazjenti għandhom jirċievu l-kimoradjuterapija.

Għal modifikazzjonijiet fid-doži ta' cisplatin u 5-fluorouracil, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott speċifiku

Aġġustamenti fid-doża waqt il-kura

In ġenerali

Docetaxel għandu jingħata meta l-għadd ta' ċelluli newtrofili fid-demm hu $\geq 1,500$ ċelluli/mm³. F'pazjenti li kellhom jew id-deni flimkien man-newtopenija, għadd ta' newtrofili ta' < 500 ċelluli/mm³ għal aktar minn ġimgħa, jew reazzjonijiet severi jew kumulattivi fil-ġilda, jew newropatija severa u periferali, waqt it-terapija b' docetaxel, id-doża ta' docetaxel trid titnaqqas minn 100 mg/m² għal 75 mg/m² u/jew minn 75 għal 60 mg/m². Jekk il-pazjent xorta jkollu dawn ir-reazzjonijiet b' doża ta' 60 mg/m², il-kura għandha titwaqqaf.

Terapija addizzjonali għal kanċer tas-sider

Il-prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF għandha tigi kkunsidrata f'pazjenti li qed jirċievu docetaxel, doxorubicin u cyclophosphamide (TAC) bħala terapija miżjuda għall-kanċer tas-sider. Ilpazjenti li jkollhom newtopenija bid-deni u/jew infezzjoni newtopenika għandhom ikollhom id-doża ta' docetaxel imnaqqsa għal 60 mg/m² f'kull ċiklu iehor li jkun imiss (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Ilpazjenti 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 jkunu qed jieħdu docetaxel 75 mg/m², flimkien ma' cisplatin, u meta l-għadd tal-plejtlits jilhaq il-livell l-aktar 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'ċikli sussegwenti għandha titnaqqas għal 65 mg/m². Għall-aġġustament tad-doża ta' cisplatin, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott speċifiku.

Meta jintuża flimkien ma' capecitabine

- Għat-tibdil fid-doża ta' capecitabine, ara Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' capecitabine.
- Għal dawk il-pazjenti li titfa'ċċalhom l-ewwel darba t-tossiċità ta' Grad 2, li tippersisti saż-żmien meta jerga' jkun imiss il-kura b' docetaxel/capecitabine, ittardja l-kura sakemm it-tossiċità tinzel għal Grad 0 sa 1, u mbagħad, erga' idja b' 100% tad-doża originali.
- Għal dawk il-pazjenti li titfa'ċċalhom għat-tieni darba t-tossiċità ta' Grad 2, jew ikollhom toossiċità ta' Grad 3 għall-ewwel darba, li kwalunkwe hin waqt iċ-ċiklu tal-kura, ittardja l-kura sakemm it-tossiċità tinzel għal Grad 0 sa 1, u mbagħad kompli l-kura b' docetaxel 55 mg/m².
- Għal kull grad ta' toossiċità li titfa'ċċa sussegwentement, jew għal kwalunkwe toossiċità ta' Grad 4, waqqaf id-doża ta' docetaxel.

Għall-modifikazzjonijiet fid-doża ta' trastuzumab, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott trastuzumab.

Meta jintuża flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil

Jekk isehh episodju ta' newtopenija bid-deni, newtopenija fit-tul jew newtopenija assoċjata ma' infezzjoni, minkejja l-użu ta' G-CSF, id-doża ta' docetaxel trid titnaqqas minn 75 għal 60 mg/m². Jekk isehh episodji oħra sussegwenti ta' newtopenija b'kumplikazzjonijiet, id-doża ta' docetaxel għandha titnaqqas 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 kkurati b'ċikli sussegwenti ta' docetaxel sakemm iċ-ċelluli newtrofili tad-demm jirkupraw fl-għadd ta' $> 1,500$ ċelluli/mm³ u l-għadd tal-plejtlits jirkupra għal $> 100,000$ ċelluli/mm³. Il-kura għandha titwaqqaf jekk dawn l-effetti tossiċi jippersistu (ara sezzjoni 4.4).

Il-modifikazzjonijiet tad-doži li huma rrakkomandati f'pazjenti b'tossiċità kkurati 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-doża ta' docetaxel u 5-FU b'20%. It-tieni episodju: waqqaf il-kura.
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-prodott speċifiku.

Fl-istudji importanti hafna SCCHN, il-pazjenti li kellhom newtopenija b'kunphkazzjonijiet (li jinkludu newtopenija fit-tul, newtopenija bid-deni, jew infezzjoni), kien irakkomandat l-użu ta' G-CSF biex jipprovdri protezzjoni profilattika (eż. is-6 jum sal-15) fiċ-ċikli kollha sussegwenti.

Pazjenti speċjali:

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Ibbażat fuq tagħrif farmakokinetiku b' docetaxel f' doża ta' 100 mg/m² meta mogħti wahdu, il-pazjenti li għandhom livelli għoljin tal-enzimi transaminażi (ALT u/jew AST) aktar minn 1.5 darbiet tal-ogħla livell tal-firxa normali (ULN) u l-livell tal-enzima alkaline phosphatase aktar minn 2.5 darbiet tal-ULN, id-doża rrakkomandata ta' docetaxel hi 75 mg/m² (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Għal dawk il-pazjenti li għandhom livelli tal-bilirubina fid-demem > ULN u/jew l-ALT u l-AST > 3.5 darbiet tal-ULN, assoċjati ma' livelli ta' alkaline phosphatase ta' > 6 darbiet l-ULN, ma jistax jkun irakkomandat tnaqqis fid-doża, u docetaxel m'għandux jintuża sakemm hu strettament indikat.

L-użu flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil għall-kura ta' pazjenti b'adenokarċinoma tal-istonku, l-istudju importanti hafna eskluda pazjenti b' ALT u/jew AST > 1.5 x ULN, assoċjat ma' alkaline phosphatase ta' > 2.5 x ULN, u bilirubina > 1 x ULN; għal dawn il-pazjenti, tnaqqis fid-doži ma jistgħux ikunu rrakkomandati u docetaxel m'għandux jintuża, sakemm hu strettament indikat.

M'hemmx data f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied kkurati b' docetaxel flimkien mal-indikazzjonijiet l-oħra.

Popolazzjoni pedjatrika

Fit-tfal mill-età ta' xahar sa taħt it-18-il sena, is-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel fil-karċinoma nasofaringjali għadhom ma ġewx stabbiliti. M'hemm ebda użu rilevanti għal docetaxel fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjonijiet ta' kanċer tas-sider, kanċer tal-pulmun mhux tal-ghamla ta' ċelluli żgħar, kanċer tal-prostata, karċinoma gastrika u kanċer tar-ras u tal-ghonq, li ma jinkludux karċinoma nasofaringjali tat-tip II u III li huma inqas iddifferenzjati.

Anzjani

M'hemmx istruzzjonijiet speċjali fuq l-użu fl-anzjani, ibbażati fuq analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Meta jintuża flimkien ma' capecitabine, għal pazjenti ta' 60 sena jew akbar fl-età, hu rrakkomandat li l-ewwel doża ta' capecitabine titnaqqas għal 75% (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' capecitabine).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Docetaxel ma jistax jintuża f'pazjenti fejn il-livell bażiku tan-numru taċ-ċelluli newtrofiliċi fid-demm hu $< 1,500$ ċelluli/mm³.

Docetaxel ma jistax jintuża f'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 jintużaw flimkien ma' docetaxel.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Għal kanċer tas-sider u dak tal-pulmun li mhux ta' ċelluli żgħar, trid tingħata l-premedikazzjoni li tikkonsisti f'kortikosteroid orali, bħal dexamethasone 16 mg kuljum (eż. 8 mg BID) għal 3 ijiem, mibdi jum qabel ma jingħata docetaxel, sakemm mhux kontra-indikat. Dan jista' jnaqqas l-inċidenza u s-severità taż-żamma ta' fluwidu fil-gisem kif ukoll is-severità ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Għal kanċer tal-prostata, il-premedikazzjoni hi t-tehid orali ta' dexamethasone ta' 8 mg, 12-il siegħa, 3 sığħat u siegħa qabel l-infuzjoni ta' docetaxel (ara sezzjoni 4.2).

Ematologija

In-newtropsenja hi l-aktar reazzjoni avversa u komuni ta' docetaxel. In-nadir taċ-ċelluli newtrofiliċi sehħew f'medjan ta' 7t ijiem, iżda dan l-intervall jaf ikun iqsar f'dawk il-pazjenti li kienu diġà kkurati b'doża qawwija qabel. Monitoraġġ frekwenti permezz tal-ghadd shih taċ-ċelluli tad-demm hu xieraq li jsir fil-pazjenti kollha li qegħdin jirċievu docetaxel. Il-pazjenti għandhom jergħu jkunu kkurati mill-ġdid b'docetaxel meta ċ-ċelluli newtrofili jidupraw biex jilhq livell ta' $\geq 1,500$ ċelluli/mm³ (ara sezzjoni 4.2).

F'każi ta' newtropsenja 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-tehid ta' miżuri sintomatiċi adattati hu rrakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

F'pazjenti kkurati b'docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (TCF), in-newtropsenja bid-deni jew in-newtropsenja assoċjata ma' infezzjoni sehħew f'rati aktar baxxi f'pazjenti li ngħataw il-profilassi b'G-CSF. Il-pazjenti kkurati b'TCF għandhom jingħataw il-profilassi b'G-CSF biex jonqos ir-riskju tan-newtropsenja kkomplicata (newtropsenja bid-deni, newtropsenja fit-tul jew in-newtropsenja assoċjata ma' infezzjoni). Il-pazjenti li qed jiehdu TCF għandhom ikunu immonitorjati mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

F'pazjenti kkurati b'docetaxel flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide (TAC), ir-rati ta' newtropsenja bid-deni u/jew infezzjoni newtropsenika 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' ewtropsenja kkomplicata (newtropsenja bid-deni, newtropsenja fit-tul jew infezzjoni newtropsenika). Pazjenti li qed jirċievu t-TAC għandhom jiġu mharsa mill-viċin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Il-pazjenti għandhom ikunu osservati mill-qrib għal reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva speċjalment waqt l-ewwel u t-tieni infuzjoni. Ir-reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jistgħu jsehħu ftit minuti wara l-bidu tal-infuzjoni ta' docetaxel, għalhekk, faċilitajiet għall-kura tal-pressjoni baxxa u l-ispażmu tal-bronki jridu jkunu disponibbli. Jekk ikun hemm reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, sintomi

minuri bhal fwawar jew reazzjonijiet lokalizzati fil-gilda, ma jirrikjedux l-interruzzjoni tat-terapija. Madankollu, reazzjonijiet severi bhal pressjoni baxxa u severa tad-demem, spażmu tal-bronki jew raxx/hmura generalizzata/jirrikjedu l-waqfien minnufih ta' docetaxel u li tinghata terapija adattata. Il-pazjenti li żviluppaw reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severi m'għandhomx jerġgħu' jinghataw docetaxel.

Reazzjonijiet fil-gilda

Kienu osservati hmura lokalizzata tal-gilda fl-estremitàjiet (il-pali tal-idejn u tas-saqajn) flimkien ma' nefha, li rriżultaw fi tqaxxir tal-gilda. Sintomi severi bhal imsiemer fil-gilda segwiti b'deskwamazzjoni li jwasslu għall-interuzzjoni jew il-waqfien tal-kura b'docetaxel kienu rrapportati (ara sezzjoni 4.2).

Iż-żamma ta' fluwidu

Pazjenti li għandhom żamma severa ta' fluwidu bhal effużjoni fil-kavità tal-plewra, effużjoni fil-perikardju u l-axxite, għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

F'pazjenti kkurati b'docetaxel waħdu b'doża ta' 100 mg/m², u li għandhom livelli tal-enzimi transaminase (l-ALT u/jew l-AST) fis-serum aktar minn 1.5 darbiet l-ULN, flimkien ma' livelli tal-enzima alkaline phosphatase fis-serum aktar minn 2.5 darbiet l-ULN, għandhom riskju akbar li jiżviluppaw reazzjonijiet avversi u severi, bhal mewt ta' natura tossika inkluża s-sepsis, emorraġija gastrointestinali li tista' tkun fatali, newtopenija bid-deni, infezzjonijiet, tromboċitopenija, stomatite, u astenja. Għalhekk, id-doża rrakomandata ta' docetaxel f'dawk il-pazjenti li għandhom livelli għolja fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied (LFTs) hi 75 mg/m² u l-LFTs iridu jittiehdu fil-bidu u qabel kull ċiklu ta' kura (ara sezzjoni 4.2).

Għal dawk il-pazjenti li għandhom livelli ta' bilirubina fis-serum > ULN u/jew l-ALT u l-AST > 3.5 darbiet mill-ULN, flimkien ma' livelli ta' alkaline phosphatase fis-serum tad-demem ta' > 6 darbiet 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 għall-kura ta' pazjenti li kellhom adenokarcinoma tal-istonku, l-istudju importanti hafna eskluđa pazjenti b'ALT u/jew AST > 1.5 x ULN assoċjat ma' alkaline phosphatase ta' > 2.5 x ULN, u bilirubina ta' > 1 x ULN; għal dawn il-pazjenti ma jistax ikun irrakkomandat tnaqqis fid-doża u docetaxel m'għandux jintuża sakemm mhux strettament indikat.

M'hemmx data f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied kkurati b'docetaxel flimkien ma' sustanza(i) ohra(ohrajn) fl-indikazzjonijiet l-ohra.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

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

Sistema nervuża

L-iżvilupp ta' newrotossicità severa periferili 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-kimoterapija li fiha anthracycline (doxorubicin jew epirubicin). Din tista' tkun moderata sa severa u kienet assoċjata mal-mewt (ara sezzjoni 4.8).

Meta jkun xieraq li pazjenti jieħdu l-kura ta' docetaxel flimkien ma' trastuzumab, għandha tkun assessjata l-linja bazi tal-funzjoni tal-qalb. Il-funzjoni kardijaka għandha tkun immonitorjata wkoll waqt il-kura (eż. kull tliet xhur) biex tgħin halli l-pazjenti li jistgħu jiżviluppaw problemi fil-funzjoni tal-qalb ikunu identifikati. Għal aktar dettalji ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' trastuzumab.

Ohrajn

Mizuri kontraċettivi għandhom jittieħdu kemm min-nisa kif ukoll mill-irġiel waqt il-kura, u għall-irġiel sa mill-inqas 6 xhur wara l-waqfien tat-terapija (ara sezzjoni 4.6).

Mizuri ohra ta' kawtela fl-użu tal-kura addizzjonali tal-kanċer tas-sider

Newtropsenija kkomplicata

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

Reazzjonijiet gastrointestinali

Sintomi bħal uġiġħ ta' żaqq jew meta tmiss iż-żaqq fil-bidu, deni, dijarea, bin-newtropsenija u mingħajrha, jistgħu jkunu l-ewwel sinjali ta' tossiċità serja gastrointestinali u għandhom ikunu evalwati u kkurati fil-pront.

Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb

Il-pazjenti għandhom ikunu immonitorjati għal sintomi ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb waqt it-terapija u waqt il-perijodu ta' wara l-kura.

Lewkimja

Fil-pazjenti kkurati b'docetaxel, doxorubicin u cyclophosphamide (TAC), ir-riskju li jżviluppaw myelodysplasia jew lewkimja tat-tip myeloid, fit-tard, jirrikjedi l-immonitorjar ematologiku wara l-kura.

Pazjenti b' 4+ glandoli

Il-benefiċċju mqabbel mar-riskju għal TAC f'pazjenti li għandhom 4+ glandoli ma kienx delinejat sew fl-analizi ta' dak iż-żmien.

Anzjani

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

Minn 333 pazjent kkurati b'docetaxel kull tliet ġimgħat, studju fuq il-kanċer tal-prostata, 209 pazjent kellhom 65 sena jew aktar u 68 pazjent kienu akbar minn 75 sena. F'pazjenti kkurati b'docetaxel kull tliet ġimgħat, ir-rata relatata ma' sinjali fid-dwiefer kienet $\geq 10\%$ oghla f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar meta mqabbla ma' dawk iżgħar minn 65 sena. L-inċidenza relatata ma' deni, dijarea, anoreksja u edema periferali sehhew b'rati $\geq 10\%$ oghla fil-pazjenti li kellhom 75 sena jew aktar kontra dawk iżgħar minn 65 sena.

Fost 300 pazjent (li 221 minnhom kienu fil-fażi III tal-istudju u 79 pazjent fil-fażi II) ikkurati b'docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil fl-istudju fuq il-kanċer tal-istonku, 74 pazjenti kellhom 65 sena jew aktar u 4 pazjenti kellhom 75 sena jew aktar. L-inċidenza ta' avvenimenti avversi u serji kienet oghla fil-pazjenti anzjani meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar. L-inċidenza tal-avvenimenti avversi li jmiss (fil-gradi kollha): telqa, stomatite u infjezzjonijiet assoċjati man-newtropsenija, sehhew f'rati ta' $\geq 10\%$ oghla f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar, meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar. Il-pazjenti anzjani kkurati b'TCF għandhom ikunu immonitorjati mill-qrib.

Ethanol

Dan il-prodott mediċinali fih ammonti żgħir ta' ethanol (alkohol), inqas minn 100 mg f'kull doża.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Studji *in vitro* urew li l-metaboliżmu ta' docetaxel jista' jkun immodifikat meta jittieħed ma' sustanzi ohrajn li jinduċu, jew jinibixxu, jew huma mmetabolizzati (u, għalhekk, jistgħu jinibixxu l-enzima kompetittivament) minn ċitokrom P450-3A, bħal ciclosporine, terfenadine, ketoconazole, erythromycin u troleandomycin. B'riżultat ta' dan, wiehed għandu joqgħod attent waqt il-kura ta' pazjenti b'dawn il-prodotti mediċinali meta jingħataw ma' docetaxel, minhabba l-potenzjal li jkun hemm interazzjoni sinifikanti.

Docetaxel hu marbut hafna mal-proteina (> 95%). Ghalkemm il-possibbiltà ta' interazzjoni *in vivo* ta' docetaxel ma' prodott mediċinali iehor li jinghata fl-istess hin ma kinitx investigata 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'affetwawx ir-rabta ta' docetaxel mal-proteina; hekk ukoll dexamethasone m'affetwax l-effetti fuq ir-rabta ta' Docetaxel mal-proteina. Docetaxel ma kellux effetti fuq ir-rabta ta' digitoxin mal-proteina.

Il-farmakokinetika ta' docetaxel, doxorubicin u cyclophosphamide ma kienitx affettwata meta ngħataw flimkien. Data limitata minn studju wiehed mhux ikkontrollat, issuggerixxa xi interazzjoni bejn docetaxel u carboplatin. Meta carboplatin inghata ma' docetaxel, it-tnehhija ta' carboplatin kienet madwar 50% oghla mill-istimi irrappurtati qabel għat-terapija b'carboplatin wahdu.

Il-farmakokinetika ta' Docetaxel fil-preżenza ta' prednisone kienet studjata f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-prostata. Docetaxel hu mmetabolizzat minn CYP3A4 u l-prednisone hu magħruf li jinduċi CYP3A4. Ma kienx hemm effett statistikament sinifikanti ta' prednisone fuq il-kumpartament farmakokinetiku ta' Docetaxel.

Docetaxel għandu jinghata b'kawtela f'pazjenti li fl-istess hin qegħdin jirċievu inibituri qawwijin ta' CYP3A4 (eż. inibituri ta' protease bħal ritonavir, mediċini antifungali tat-tip azole bħal ketoconazole jew itraconazole). Studju ta' interazzjoni bejn il-mediċini magħmul f'pazjenti li qegħdin jirċievu ketoconazole u docetaxel wera li t-tnehhija ta' docetaxel tnaqqset b'inhofs minhabba ketoconazole u dan probabbilment għaliex il-metaboliżmu ta' docetaxel jinvolvi l-CYP3A4 bħala l-mezz ewlieni (wahdieni) ta' metaboliżmu. It-tollerabilità ta' docetaxel tista' tonqos anki b'dożi baxxi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

M'hemmx informazzjoni fuq l-użu ta' docetaxel f'nisa tqal. Docetaxel intwera li hu tossiku kemm għall-embriju kif ukoll għall-fetu fil-fnien u l-firien, u li jnaqqas il-fertilità fil-firien. Bħal ma jiġri bi prodotti mediċinali ċitotossici oħrajn, docetaxel jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jinghata lin-nisa waqt it-tqala. Għalhekk, docetaxel m'għandux jintuza waqt it-tqala hlief jekk ikun indikat b'mod ċar.

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni:

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal u li qegħdin jirċievu docetaxel għandhom jinghataw parir biex jevitaw li johorġu tqal, u biex jinformaw lit-tabib kuranti tagħhom immedjatament jekk dan iseħh.

Għandu jintuza metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul il-kura.

Fi studji mhux kliniċi, docetaxel kellu effetti ġenotossici u jista' jibdel il-fertilità fl-irġiel (ara sezzjoni 5.3).

Għalhekk, irġiel li jkunu qed jiġu kkurati b' docetaxel għandhom jinghataw parir biex ma jnisslux tfal waqt u sa 6 xhur wara l-kura, u biex jieħdu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma qabel il-kura.

Treddigh:

Docetaxel hu sustanza lipofilika iżda mhux magħruf jekk johroġx għal ġol-halib tal-mara. Minhabba dan, peress li jeżisti l-potenzjal li jista' jkun hemm effetti mhux mixtieqa fit-trabi li jkunu qed jerdghu, it-treddigh għandu jitwaqqaf waqt iż-żmien tat-terapija b' docetaxel.

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.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

- 1312 u 121 pazjent li ħadu 100 mg/m² u 75 mg/m² ta' docetaxel bħala mediċina ewlenija, rispettivament.
- 258 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' doxorubicin.
- 406 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' cisplatin.
- 92 pazjent kkurati b' docetaxel flimkien ma' trastuzumab.
- 255 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' capecitabine.
- 332 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' prednisone jew prednisolone (effetti avversi klinikament importanti relatati mal-kura huma rrappurtati).
- 1276 pazjent (744 u 532 f'TAX 316 u GEICAM 9805 rispettivament) li ħadu docetaxel flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrappurtati). 300 pazjent b'adenokarcinoma tal-istonku (221 pazjent fil-fażi III tal-istudju u 79 pazjent fil-fażi II), li ħadu docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (effetti avversi klinikament importanti relatati mal-kura huma rrappurtati).
- 174 u 251 pazjent b'kanċer tar-ras u tal-ghonq li ħadu docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (effetti avversi klinikament importanti relatati mal-kura huma rrappurtati).

Dawn ir-reazzjonijiet kienu deskritti bl-użu ta' NCI Kriterji ta' Tossiċità Komuni (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), il-COSTART u t-termini MedDRA. Il-frekwenzi huma hekk: 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 tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati l-aktar komuni ta' docetaxel innifsu huma: newtrogenija (li kienet reversibbli u mhux kumulattiva: il-jum medjan biex jintlaħaq in-nadir kien ta' 7t ijiem u ż-żmien medju ta' dewmien tan-newtrogenija severa (< 500 ċelluli/mm³) kien ta' 7t ijiem), anemija, alopeċja, dardir, rimettar, stomatite, dijarea u astenja. Is-severità tal-avvenimenti avversi ta' docetaxel tista' tiżdied meta docetaxel jingħata flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra.

Meta jintuża flimkien ma' trastuzumab, l-avvenimenti avversi (il-grad kollha) irrappurtati f' $> 10\%$ qed jintwerew hawn taħt. Kien hemm zieda fl-inċidenza ta' SAEs (40% kontra 31%) u Grad 4 AEs (34% kontra 23%) fil-parti tal-istudju dwar dawk li ħadu ż-żewġ sustanzi meta mqabbla ma' dawk li ħadu docetaxel waħdu.

Meta jintuża flimkien ma' capecitabine, l-effetti mhux mixtieqa l-aktar komuni assoċjati mal-kura ($\geq 5\%$) irrappurtati fil-fażi III tal-istudju fil-pazjenti li kellhom kanċer tas-sider, meta l-kura b'anthracycline ma tkunx irnexxiet, qed jintwerew hawn taħt (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' capecitabine).

Ir-reazzjonijiet avversi li jmiss huma kkaġunati ta' spiss b' docetaxel

Disturbi fis-sistema immuni

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ġeneralment seħħew fi żmien ftit minuti mill-bidu tal-infużjoni ta' docetaxel u kienu normalment minn ħfief sa moderati. L-iktar sintomi li kienu rrappurtati b'mod frekwenti kienu fwawar, raxx bi jew mingħajr ħakk, dwejjajq fis-sider, ugiġh fid-dahar, qtugħ ta' nifs u deni jew tertir ta' bard.

Reazzjonijiet severi kienu kkaratterizzati minn pressjoni baxxa u/jew bronkospażmu jew raxx/eritema generalizzati (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi fis-sistema nervuża

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

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

Reazzjonijiet tal-ġilda reversibbli kienu innotati u kienu ġeneralment meqjusa bħala ħfief sa moderati. Ir-reazzjonijiet kienu kkaratterizzati minn raxxijiet, li jinkludu msiemer fil-ġilda lokalizzati prinċipalment fis-saqajn u l-idejn (u li jinkludi is-sindrome severa tal-Id u s-Sieq), iżda ukoll fuq id-dirġajn, il-wieċ u t-toraċi, u ta' spiss assoċjati mal-hakk. L-imsiemer fil-ġilda x'aktarx li tfaċċaw fi żmien ġimgħa wara l-infużjoni ta' docetaxel. Anqas spiss, sintomi qawwija b'hal raxxijiet segwiti minn msiemer tal-ġilda li jitqaxxru kienu nnotati, li rarament wasslu għal interruzzjoni jew waqfien fil-kura ta' docetaxel (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Mard sever tad-dwiefer hu kkaratterizzat minn ipo- jew iperpigmentazzjoni b'xi wġigh u xi kultant onikolizi.

Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Reazzjonijiet tas-sit tal-infużjoni kienu ġeneralment ħfief u jikkonsistu b'iperpigmentazzjoni żejda, infjammazzjoni, ħmura u ġilda xotta, flebite jew nefha u hruq ta' likwidu mill-vina. Iż-żamma tal-fluwidu jinkludi avvenimenti bħan-nefha tal-periferiji u anqas komuni l-effużjoni tal-plewra., tal-perikardju, axxite kif ukoll żieda fil-piż. In-nefha periferali x'aktarx tibda fl-estremitàjiet t'isfel u tista' ssir ġeneralizzata b'żieda fil-piż ta' 3 kg jew aktar. Iż-żamma tal-fluwidu tista' tkun kumulattiva fl-inċidenza u s-severità (ara sezzjoni 4.4).

Docetaxel 100 mg/m² bhala sustanza uzata wahidha:

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet (G3/4:5.7%; li jinkludu sepsis u pnemonja, fatali f' 1.7%)	Infezzjoni assoċjata ma' newtropenija G4 (G3/4:4.6%)	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 76.4%) Anemija (G3/4: 8.9%); Newtropenija bid-deni	Tromboċitopenija (G4: 0.2%)	
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva (G3/4: 5.3%)		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:	Anoreksja		
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali tas-sensazzjoni (G3: 4.1%); Newropatija periferali tal-movimenti (G3/4: 4%); Disgewżja(severa: 0.07%)		
Disturbi fil-qalb		Aritmija (G3/4:0.7%)	Insuffiċjenza kardijaka
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa; Pressjoni gholja; Emorraġija	
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Dispneja (sever: 2.7%)		
Disturbi gastrointestinali	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%); Emorraġija gastro-intestinali (severa: 0.3%)	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja; Reazzjonijiet tal-ġilda (G3/4: 5.9%); Mard tad-dwiefer (sever: 2.6%)		
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue	Majalgja (severa 1.4%)	Artralġia	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Żamma tal-fluwidu (severa: 6.5%); Astenja (severa: 11.2%); Ugħigh	Reazzjoni fis-sit tal-infuzjoni; Ugħigh fis-sider, mhux dak tal-qalb (sever: 0.4%)	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda tal-bilirubina fid-demem (< 5%); G3/4 Żieda ta' alkaline phosphatase fid-demem (< 4%); G3/4 Żieda fl-AST (< 3%); G3/4 Żieda fl-ALT (< 2%)	

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

Rari: avvenimenti emorragiċi assoċjati ma' grad 3/4 ta' tromboċitopenija

Disturbi fis-sistema nervuża

Data ta' riversibbiltà hi disponibbli f' 35.3% tal-pazjenti li żviluppaw newrotossicità wara l-kura b' docetaxel wahdu f' doża ta' 100 mg/m². Il-avvenimenti imsemmija kienu riversibbli waħedhom fi żmien 3 xhur.

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

Rari hafna: każ wiehed ta' alopeċja mhux riversibbli fit-tmiem tal-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-kura kienet aktar minn 1,000 mg/m², u z-żmien medjan għar-riversibbiltà taż-żamma tal-fluwidu kien ta' 16.4 ġimghat (medda 0 sa 42 ġimghat). Il-bidu taż-żamma 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.

Docetaxel 75 mg/m² bħala sustanza użata waħidha:

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet (G3/4: 5%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtopenija (G4: 54.2%); Anemija (G3/4: 10.8%); Tromboċitopenija (G4: 1.7%)	Newtopenja bid-deni
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (mhux severa)
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali tas-sensazzjoni (G3/4: 0.8%)	Newropatija periferali tal-movimenti (G3/4: 2.5%)
Disturbi fil-qalb		Arritmija (mhux severa)
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa
Disturbi gastrointestinali	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' taħt il-ġilda	Alopeċja; Reazzjonijiet tal-ġilda (G3/4: 0.8%)	Mard tad-dwiefer (sever 0.8%)
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue		Majalgja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja (severa 12.4%); Żamma tal-fluwidu (sever: 0.8%); Ugħigh	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda tal-bilirubina fid-demm (<2%)

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-demm u tas-sistema limfatika	Newtopenija (G4: 91.7%); Anemija (G3/4: 9.4%); Newtopenija 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 periferali tas-sensazzjoni (G3: 0.4%)	Newropatija periferali tal-movimenti (G3/4: 0.4%)	
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kardijaka; Arritmija (mhux severa)	
Disturbi vaskulari			Pressjoni baxxa
Disturbi gastrointestinali	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-connective tissue u tal-ghadam		Majalgja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Astenja (severa: 8.1%); Żamma tal-fluwidu (severa: 1.2%); Uġigh	Reazzjoni fis-sit tal-infuzjoni	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda tal-bilirubina fid-demm (<2.5%); G3/4 Żieda ta' alkaline phosphatase fid-demm (<2.5%)	G3/4 Żieda fl-AST (<1%); G3/4 Żieda fl-ALT (<1%)

Docetaxel 75 mg/m² użat flimkien ma' cisplatin:

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Effetti mhux mixtieqa mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 5.7%)		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 51.5%); Anemija (G3/4: 6.9%); Tromboċitopenija (G4: 0.5%)	Newtropenija bid-deni	
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva (G3/4: 2.5%)		
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni:	Anoreksja		
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali tas-sensazzjoni (G3: 3.7%); Newropatija periferali tal-movimenti (G3/4: 2%)		
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 0.7%)	Insuffiċjenza kardijaka
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 (severa: 0.7%); Reazzjoni tal-ġilda (G3/4: 0.2%)		
Disturbi muskolu-skelettrali u tal-connective tissue	Majalgja (severa: 0.5%)		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Astenja (severa: 9.9%); Żamma tal-fluwidu (severa: 0.7%); Deni (G3/4: 1.2%)	Reazzjoni fis-sit tal-infuzjoni; Uġigh	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda tal-bilirubina fid-demem (2.1%); G3/4 Żieda fl-ALT (1.3%)	G3/4 Żieda fl-AST (0.5%); G3/4 Żieda ta' alkaline phosphatase fid-demem (0.3%)

Docetaxel 100 mg/m² użat flimkien ma' trastuzumab:

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenija (G3/4: 32%); Newtrogenija bid-deni (tinkludi n-newtrogenija assoċjata mad-deni u l-użu tal-antibijotiċi) jew newtrogenija bis-sepsis	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:	Anoreksja	
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rqađ	
Disturbi fis-sistema nervuża	Parasteżija; Ugħigh ta' ras; Disgewżja; Ipoestesija	
Disturbi fl-ghajnejn	Żieda fid-dmugh; Konguntivite	
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kardijaka
Disturbi vaskulari	Limfoedema	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Tinfaġar; Ugħigh fil-faringi u l-laringi; Faringite tal-parti nażali; Qtugh ta' nifs; Soghla; Tnixxija mill-immieher	
Disturbi gastrointestinali	Tqalligh; Dijarea; Rimettar; Stitikeżza; Stomatite; Dispepsja; Ugħigh ta' żaqq	
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda	Alopeċja; Eritema; Raxx; Mard tad-dwiefer	
Disturbi muskolu-skelettrali u tal-connective tissue	Majalgja; Artralġja; Ugħigh fl-estrematajiet; Ugħigh fl-ghadam; Ugħigh tad-dahar	
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja; Edema periferali; Deni; Għejja; Infjammazzjoni tal-mukoża; Ugħigh; Mard bħall-influenza; Ugħigh fis-sider; Rih bid-deni	Letargija
Investigazzjonijiet	Żieda fil-piż	

Disturbi fil-qalb

Insuffiċjenza tal-qalb sintomatika kienet irrappurtata fi 2.2% tal-pazjenti li hađu Docetaxel flimkien ma' trastuzumab meta mqabbel ma' 0% tal-pazjenti li ngħataw Docetaxel wahdu. Fil-qasam tal-istudji fejn Docetaxel intuża flimkien ma' trastuzumab, 64% kienu hađu qabel anthracycline bħala terapija addizzjonali, meta mqabbel ma' 55% fil-parti tal-istudju dwar ta' docetaxel biss.

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

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

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		Kandidijazite tal-ħalq (G3/4: <1%)
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtopenija (G3/4: 63%); Anemija (G3/4: 10%)	Tromboċitopenija (G3/4: 3%)
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni:	Anoreksja (G3/4: 1%); Nuqqas t'aptit	Dehidratazzjoni (G3/4: 2%);
Disturbi fis-sistema nervuża	Disġewzja (G3/4: < 1%); Parasteżija (G3/4: < 1%)	Sturdament; Uġigh ta' ras (G3/4: < 1%); Newropatija periferali
Disturbi fl-għajnejn	Żieda fid-dmugh	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Uġigh fil-faringi u laringi (G3/4: 2%)	Qtugħ ta' nifs (G3/4: 1%); Soghla (G3/4: < 1%); Tinfagħar (G3/4: < 1%)
Disturbi gastrointestinali	Stomatite (G3/4: 18%); Dijarea (G3/4: 14%); Tqalligh (G3/4: 6%); Rimettar (G3/4: 4%); Stitikezza (G3/4: 1%); Uġigh ta' żaqq (G3/4: 2%); Dispepsja	Uġigh fil-parti ta' fuq taż-żaqq; Ħalq xott
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda	Is-Sindrome tal-Id u s-Sieq (G3/4: 24%); Alopecija (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-skeletrali u tal-connective tissue	Majalgja (G3/4: 2%); Artralġja (G3/4: 1%)	Uġigh fl-estrematajiet (G3/4: < 1%); Uġigh 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%); Edema periferali (G3/4: 1%);	Letargija; Uġigh
Investigazzjonijiet		Tnaqqis fil-piż; G3/4 Żieda tal-bilirubina fid-dem (9%)

Docetaxel 75 mg/m² użat flimkien ma' prednisone jew prednisolone

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet (G3/4: 3.3%)	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 32%); Anemija (G3/4: 4.9%)	Tromboċitopenija (G3/4: 0.6%); Newtropenija 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 periferali tas-sensazzjoni (G3/4: 1.2%); Disġewżja (G3/4: 0%)	Newropatija periferali tal-movimenti (G3/4: 0%)
Disturbi fl-ghajnejn		Żieda fid-dmugħ (G3/4: 0.6%)
Disturbi fil-qalb		Tnaqqis fil-funzjoni ventrikulari kardijaka tax-xellug (G3/4: 0.3%)
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		Tinfagar (G3/4: 0%); Dispneja (G3/4: 0.6%); Soghla (G3/4: 0%)
Disturbi gastrointestinali	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 fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (mhux sever)	Raxx esfoljattiv (G3/4: 0.3%)
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue		Artralġja (G3/4: 0.3%); Majalġja (G3/4: 0.3%)
Mard ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Gheja (G3/4: 3.9%); Żamma tal-fluwidu (severa: 0.6%)	

Terapija miżjuda b'docetaxel 75 mg/m² użat flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide f'pazjenti b'kanċer tas-sider li nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider (TAX 316) u li ma nfirixx filglandoli limfatiċi tas-sider (GEICAM 9805) – tagħrif miġbur

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 2.4%); Infezzjoni assoċjata mannewtropenija (G3/4: 2.7%)		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija (G3/4: 3%); Newtropenija (G3/4: 59.2%); Tromboċitopenija (G3/4: 1.6%); Newtropenija bid-deni (G3/4: NA)		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3/4: 0.6%)	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:	Anoreksja (G3/4: 1.5%)		
Disturbi fis-sistema nervuża	Disġewżja (G3/4: 0.6%); Newropatija periferali tas-sensazzjoni (G3/4: 0.1%)	Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0%);	Sinkope (G3/4: 0%) Newrotossiċità (G3/4: 0%) Heċċ ta' nġhas (G3/4: 0%)
Disturbi fl-ġhajnejn	Konġuntivite (G3/4: < 0.1%)	Żieda fid-dmugh (G3/4: 0.1%)	
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, toraċiċi 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%)	Ugħigh addominali (G3/4: 0.4%)	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja (G3/4: <0.1%); Mard fil-ġilda (G3/4: 0.6%); Mard tad-dwiefer (G3/4: 0.4%)		
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue	Majalġja (G3/4: 0.7%); Artralġja (G3/4: 0.2%)		

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Amenorreja (G3/4:NA)		
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja (G3/4: 10.0%); Pyrexia (G3/4: NA) Edema periferika (G3/4: 0.2%)		
Investigazzjonijiet		Żieda fil-piż (G3/4: 0 %); Tnaqqis fil-piż (G3/4: 0.2 %)	

Disturbi fis-sistema nervuża:

In-newropatija periferika tas-sensazzjoni kienet għadha innotata matul il-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament fi 12-il pazjent minn 83 pazjent b'newropatija periferika tas-sensazzjoni li kienet hemm fit-tmiem tal-kimoterapija.

Disturbi fil-qalb:

L-insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (CHF) giet irrapportata fi 18-il pazjent minn 1276 pazjent waqt il-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament. Fl-istudju li kelli l-pazjenti fejn il-kanċer kien infirex fil-glandoli limfatiċi tas-sider (TAX 316), pazjent wiehed f'kull ferġha ta' trattament miet kawża ta' insuffiċjenza tal-qalb.

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

L-alopeċja kienet għadha hemm matul il-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament f'25 pazjent minn 736 pazjent bl-alopeċja fit-tmiem tal-kimoterapija.

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:

L-amenorreja kienet għadha hemm matul il-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament f'140 pazjent minn 251 pazjent b'amenorreja fit-tmiem tal-kimoterapija.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:

L-edima periferika kienet għadha hemm matul il-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament fi 18-il pazjent minn 112 pazjent bl-edima periferika fit-tmiem tal-kimoterapija fl-istudju TAX 316, waqt li l-edima limfatika giet osservata li kienet għadha hemm f'4 pazjenti mill-5 pazjenti li kellhom l-edima limfatika fit-tmiem il-kimoterapija fl-istudju GEICAM 9805.

Sindrome ta' Lewkimja akuta/Majilodisplastik.

Fi żmien medjan ta' 77 xahar waqt il-perijodu ta' osservazzjoni wara t-trattament, lewkimja akuta seħhet f'pazjent 1 minn 532 pazjent (0.2 %) li rċewew docetaxel, doxorubicin u cyclophosphamide fl-istudju GEICAM 9805. Ebda każ ma gie rrapportat f'pazjenti li rċewew fluorouracil, doxorubicin u cyclophosphamide. Fiż-żewġ gruppi ta' kura, ebda pazjent ma gie ddijanostikat bis-sindrome majilodisplastik.

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

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

	Minghajr 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)

Docetaxel 75 mg/ m² użat flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil għal kanċer tat-tip adenokarċinoma tal-istonku

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni newtrogenika; 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%).	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:	Anoreksja (G3/4: 11.7%).	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali tas-sensazzjoni (G3/4: 8.7%)	Sturdament (G3/4: 2.3%); Newropatija periferali tal-movimenti (G3/4: 1.3%)
Disturbi fl-ghajnejn		Żieda fid-dmugh (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 gastrointestinali	Dijarea (G3/4: 19.7%); Tqalligh (G3/4: 16%); Stomatite (G3/4: 23.7%); Rimettar (G3/4: 14.3%)	Stitikezza (G3/4: 1.0 %); Uġigh gastrointestinali (G3/4: 1.0%); Esofagite/disfagja/odinofagja (G3/4: 0.7%)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja (G3/4: 4.0%)	Raxx bil-hakk (G3/4: 0.7%); Mard tad-dwiefer (G3/4: 0.7%); Esfoljazzjoni tal-ġilda (G3/4: 0%)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letargija (G3/4: 19.0%); Deni (G3/4: 2.3%); Żamma tal-fluwidu (severa/li tpoġġi l-hajja f'periklu: 1%)	

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

Newtropsenja bid-deni u infezzjonijiet assoċjati man-newtropsenja sehhew, rispettivament, f'17.2% u 13.5% tal-pazjenti, u dan irrispettivament jekk intużax G-CSF. G-CSF kien użat għall-profilassi sekondarja f'19.3% tal-pazjenti (10.7% taċ-ċikli). Newtropsenja bid-deni u infezzjonijiet assoċjati man-newtropsenja sehhew, rispettivament, fi 12.1% u 3.4% tal-pazjenti, meta dawn irċievew 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).

Docetaxel 75 mg/m² użat flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (għal kanċer tar-ras u tal-ghonq)

- Kimoterapija Induttiva segwita bir-radjuoterapija (TAX 323)

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 newtropsenika		
Neoplazmi beninni, malinni u mhux specifici (li jinkludu ċisti u polipi)		Ugħigh minhabba l-kanċer (G3/4: 0.6%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropsenja (G3/4: 76.3%) Anemija (G3/4: 9.2%); Trombocitopenija (G3/4: 5.2%)	Newtropsenja bid-deni	
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (mhux severa)	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:	Anoreksja (G3/4: 0.6%)		
Disturbi fis-sistema nervuża	Disġewżja/Parosmja; Newropatija periferali tas-sensazzjoni (G3/4: 0.6%)	Sturdament	
Disturbi fil-ghajnejn		Żieda fid-dmugh; Konguntivite	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Nuqqas ta' smigh	
Disturbi fil-qalb		Iskemija mijokardijaka (G3/4: 1.7%)	Arritmija (G3/4: 0.6%)
Disturbi vaskulari		Disturb fil-vini (G3/4: 0.6%)	
Disturbi gastrointestinali	Tqalligh (G3/4: 0.6%); Stomatite (G3/4: 4.0%); Dijarea (G3/4: 2.9%); Rimettar (G3/4: 0.6%)	Stitikezza; Esofagite/disfagja/ odinofagja (G3/4: 0.6%); Ugħigh addominali; Dispepsja; Emorraġija gastrointestinali (G3/4: 0.6%)	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja (G3/4: 10.9%)	Raxx bil-hakk; Ġilda xotta; Ġilda titqaxxar (G3/4: 0.6%)	
Disturbi muskolu-skelettrali u tal-connective tissue		Majalgja (G3/4: 0.6%)	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Letargija (G3/4:3.4%); Deni (G3/4: 0.6%); Żamma tal-fluwidu; Edema		
Investigazzjonijiet		Żieda fil-piż	

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

- Kimoterapija Induttiva segwita bi kimoradjuterapija (TAX 324)

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 newtrogenika	
Neoplazmi beninni, malinni u mhux specifici (li jinkludu ċisti u polipi)		Ugħigh minhabba l-kanċer (G3/4: 1.2%)	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenija (G3/4: 83.5%); Anemija (G3/4: 12.4%); Trombocitopenija (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	Disgweżja /Parosmja (G3/4: 0.4%); Newropatija periferali tas-sensazzjoni (G3/4: 1.2%)	Sturdament (G3/4: 2.0%) Newropatija periferali tal-movimenti (G3/4: 0.4%);	
Disturbi fil-ghajnejn		Żieda fid-dmugh;	Konguntivite
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Nuqqas ta' smigh (G3/4: 1.2%);		
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 2.0%)	Insuffiċjenza mijokardjali
Disturbi vaskulari			Disturb fil-vini
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh (G3/4: 13.9%); Stomatite (G3/4: 20.7%); Rimettar (G3/4: 8.4%) Diġarea (G3/4: 6.8%); Esofagite/disfagġa/odinofagġa (G3/4: 12.0%); Stitikezza (G3/4: 0.4%);	Dispepsja (G3/4: 0.8%); Ugħigh gastrointestinali (G3/4: 1.2%); Emorragija 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-skelettrali u tal-connective tissue		Majalgja (G3/4: 0.4%)	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Letarġija (G3/4: 4.0%); Deni (G3/4: 3.6%); Żamma tal-fluwidu (G3/4: 1.2%); Edema (G3/4: 1.2%)		
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-piż		Żieda fil-piż

L-esperjenza wara li tpoġġa fis-suq

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

Każijiet rari hafna ta' lewkimja majelojda akuta u sindrome majelodisplastiku kienu rrapportati b'rabta ma' docetaxel meta jintuża flimkien ma' sustanzi oħrajn tal-kimoterapija u/jew radjuterapija.

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Trażzin tal-mudullun u reazzjonijiet avversi oħra ematoloġiċi kienu rrapportati. Koagulazzjoni intravaskulari mifruxa (DIC), spiss assoċjata ma' sepsis u insuffiċjenza ta' organi multipli, kienet irrappurtata.

Disturbi fis-sistema immuni

Xi każijiet rari ta' xokk anafilattiku, xi wħud minnhom fatali, ġew irrappurtati.

Disturbi fis-sistema nervuża

Każijiet rari ta' aċċessjonijiet jew telf temporanju mis-sensi kienet innotat fl-ghoti ta' docetaxel. Dawn ir-reazzjonijiet tfaċċaw xi kultant waqt l-infużjoni tal-prodott medicinali.

Disturbi fl-qħajnejn

Każijiet rari hafna ta' disturbi vizivi li jghaddu (lekkiet, dawl ileħh u skotomata) li tipikament sehhew waqt l-infużjoni tal-prodott medicinali, u assoċjati flimkien ma' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, kienu rrapportati. Dawn kienu reversibbli hekk kif twaqqfet l-infużjoni. Każijiet rari ta' dmugh b'konguntivite jew mingħajrha, bħal każijiet ta' imblukkar tal-pajp tad-dmugh, li jqattar fl-immieher, u b'hekk irriżulta f'dmugh eċċessiv, kienu rarament irrappurtati.

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

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

Disturbi fil-qalb

Każijiet rari ta' infart mijokardjaku kienu rrapportati.

Disturbi vaskulari

Avvenimenti tromboemboliċi vekużi kienu rrapportati b'mod rari.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Acute respiratory distress syndrome, pulmonite tal-interstizjum u fibrozi tal-pulmuni kienu rarament irrappurtati. Każijiet rari ta' pneumonite dovut għar-radjazzjoni ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jieħdu fl-istess hin ir-radjuterapija.

Disturbi gastrointestinali

Okkorrenzi rari ta' deidrazzjoni bħala konsegwenza ta' avvenimenti gastrointestinali, perforament gastro-intestinali, kolite iskemika, kolite u enterokolite newtrogenika kienu rrapportati. Każijiet rari ta' ileus u ostruzzjoni tal-imsaren ġew irrappurtati.

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Każijiet rari hafna ta' epatite, xi kultant fatali, primarjament f'pazjenti b'disturbi fil-fwied li kien jeżistu minn qabel, kienu rrapportati.

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

Każijiet rari hafna ta' lupus erythematosus tal-ġilda u nfafet kbar bhal erythema multiforme, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, u toxic epidermal necrolysis, kienu ġew irrappurtati b'docetaxel. F'xi każijiet, fatturi fl-istess hin setgħu taw kontribut għall-iżvilupp ta' dawn l-effetti.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Recall phenomena tar-radjazzjoni kienu rarament irrappurtati.

Iż-żamma tal-fluwidu ma kienx akkompanjat ma' avvenimenti akuti ta' oliguriya jew pressjoni baxxa tad-demm. Id-deidrazzjoni u l-edema pulmonari kienu rarament irrappurtati.

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' centru speċjalizzat u l-funzjoni tal-organi vitali għandha tkun immonitorjata. F'każijiet ta' dożaġġ eċċessiv, l-avvenimenti avversi jistgħu jiġu mistennija li jmorru għall-aġġar. Il-kumplikazzjonijiet primarji u antiċipati ta' doża eċċessiva jikkonsistu fi trazzin tal-mudullun tal-ghadam, newrotossicità periferali u infjammazzjoni tal-mukoża. Il-pazjenti għandhom jingħataw il-G-CSF terapewtikament mill-aktar fis possibbli wara li tkun skoperta li ngħatat doża eċċessiva. Mizuri oħra sintomatiċi u xierqa għandhom jittiehdu, skont kif inhu mehtieg.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Taxanes, Kodiċi ATC: L01CD 02

Dejta qabel l-użu kliniku

Docetaxel hu sustanza li tintuża kontra t-tumuri, li jahdem billi jippromwovi s-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 kumplessa tal-mikrotubuli fiċ-ċelluli. Il-mikrotubuli huma essenzjali għall-funzjoni mitotika vitali u għall-funzjoni ċellulari ta' bejn il-fażijiet.

Docetaxel instab li hu ċitotossiku *in vitro* għal-linji ċellulari ta' tumuri li huma derivati mill-ġrieden u l-bniedem, u kontra ċelluli umani meħudin minn tumuri hekk kif dawn ikunu tnehhew, fi studji klonogeniċi fil-laboratorju. Docetaxel jinstab f'livelli għoljin fiċ-ċelluli fejn idum għal tul ta' żmien. Barra minn hekk, docetaxel instab li hu attiv fuq xi linji ċellulari, iżda mhux kollha, billi jżid il-produzzjoni tal-glikoproteina p, li s-sintesi tagħha tinsab miktuba fuq il-ġene li tiddetermina r-reżistenza għal sustanzi multipli. *In vivo*, docetaxel jahdem indipendentement mill-iskeda ta' kif jingħata u għandu firxa wiesgħa ta' attività fuq it-tumuri esperimentali, kontra tumuri mlaqqmin u avanzati derivati mill-ġrieden u mill-bniedem.

Tagħrif kliniku

Il-kanċer tas-sider

Docetaxel użat flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide: terapija addizzjonali

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

Id-data minn studju b'ċentri multipli, fejn kemm il-pazjenti kif ukoll l-investigaturi kienu jafu x'mediċini qed jintużaw, u l-pazjenti tqassmu minghajr għażla, isahhu l-użu ta' docetaxel għall-kura addizzjonali f'pazjenti li għandhom kanċer tas-sider li nfirex fil-glandoli limfatiċi u li hu operabbli b'KPS ta' $\geq 80\%$, minn 18 sa 70 sena fl-età. Wara t-tqassim tal-pazjenti skont in-numru ta' glandoli limfatiċi affettwati (1-3, 4+), 1491 pazjent kienu mqassma minghajr għażla biex jirċievu jew docetaxel 75 mg/m² siegħa wara doxorubicin 50 mg/m² u cyclophosphamide 500 mg/m² (il-parti tal-istudju dwar TAC), jew doxorubicin 50 mg/m² segwit minn fluorouracil 500 mg/m² u cyclophosphamide 500 mg/m² (il-parti tal-istudju dwar FAC). Iż-żewġ gruppi ngħataw il-kura darba kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli. Docetaxel kien ingħata bħala infużjoni ta' siegħa, waqt li l-prodotti mediċinali l-oħra ngħataw bħala bolus fil-vini fl-ewwel jum. G-CSF kien ingħata bħala profilassi sekondarja lill-pazjenti li żviluppaw newtopenija kumplikata (newtopenija bid-deni, newtopenija fit-tul jew infezzjoni). Il-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar TAC irċiewu profilassi bl-antibijotiku ciprofloxacin 500 mg oralment, darbtejn kuljum, għal 10 ijiem, mibdi f'jum 5 ta' kull ċikli, jew ekwivalenti. Fiz-żewġ friegħi, wara l-aħħar kors tal-kimoterapija, il-pazjenti li kellhom riċetturi pożittivi għal estrogen u/jew progesterone ingħataw tamoxifen 20 mg kuljum sa 5 snin. Ir-radjuoterapija addizzjonali kienet preskritta skont il-prattiċi awtorevoli fiċ-ċentri li pparteċipaw fl-istudju u dan ingħata lil 69% tal-pazjenti li hađu TAC u 72% tal-pazjenti li hađu FAC. Sadattant, analiżi nħadmet fuq perijodu medjan ta' 55 xahar. Is-sopravivenza ikkaratterizzata minn nuqqas tal-marda kienet b'mod sinifikattiv itwal fil-parti tal-istudju dwar TAC meta kienet mqabbla mal-parti tal-istudju dwar FAC. L-inċidenza tar-rikaduta hekk kif għaddew 5 snin tnaqqset fil-pazjenti li rċiewu TAC meta mqabbel ma' dawh li rċiewu FAC (25% kontra 32%, rispettivament) li tfisser riskju assolut imnaqqas b'7% (p=0.001). Sopravivenza totali wara 5 snin kienet kibret b'mod sinifikattiv b'TAC meta mqabbla ma' FAC (87% kontra 81% rispettivament) li tfisser riskju assolut tal-mewt imnaqqas b'6% (p=0.008). Il-parti tal-istudju dwar il-pazjenti li hađu TAC, imqassam fi gruppi żgħar, skont fatturi prognostiċi magħgħuri, definiti prospettivament, kien analizzat:

Il-grupp tal-pazjenti	Numru ta' pazjenti	Sopravivenza minghajr mard			Sopravivenza totali		
		Il-proporzjon tar-riskju*	95% CI	p =	Il-proporzjon tar-riskju*	95% CI	p =
Numru ta' glandoli pożittivi							
Total	745	0.72	0.59-0.88	0.001	0.70	0.53-0.91	0.008
1-3	467	0.61	0.46-0.82	0.0009	0.45	0.29-0.70	0.0002
4+	278	0.83	0.63-1.08	0.17	0.94	0.66-1.33	0.72

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

L-effett siewi ta' TAC ma ġiex ippruvat f'pazjenti li kellhom 4 jew aktar glandoli limfatiċi pożittivi (37% tal-popolazzjoni studjata) fl-istadju propriu tal-analiżi. L-effett jidher li hu anqas immarkat f'pazjenti li għandhom 1-3 glandoli pożittivi. Il-proporzjon bejn il-benefiċċju u r-riskju ma ntweriex kompletament fil-pazjenti li kellhom 4 jew aktar glandoli pożittivi f'dan l-istadju tal-analiżi.

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

Taġhrif 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, isahhah l-użu ta' docetaxel għat-trattament miżjud f'pazjenti li għandhom kanċer operabbli tas-sider li ma nfirexx 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 years). Iz-żewġ skedi ta' dożaġġ ġew mogħtija darba kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli. docetaxel ġie mogħti bħala infużjoni ta' siegħa, il-medicini 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' newtopenja ta' Grad 4, newtopenja biddeni u infezzjoni newtopenika naqset fil-pazjenti li rċewew il-prevenzjoni primarja permezz ta' GCSF (ara sezzjoni 4.8). Fiz-żewġ ferġhat, wara l-aħħar ċiklu ta' kimoterapija, il-pazjenti b'tumuri RE+ u/jew RPg+ irċewew tamoxifen 20 mg darba kuljum għal 5 snin. Ġiet miżjuda t-terapija ta' radjazzjoni skont il-linji gwida li kien hemm fl-istituzzjonijiet li hađu parti fl-istudju u ġiet mogħtija lis-57.3% tal-pazjenti li rċewew it-TAC u lill-51.2% tal-pazjenti li rċewew il-FAC. Iz-żmien medjan ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament kien ta' 77 xahar. Ġie muri, b'mod sinifikanti, sopravivenza itwal ta' mingħajr mard fil-fergħa tat-TAC meta mqabbel mal-fergħa tal-FAC. Il-pazjenti kkurati bit-TAC kellhom tnaqqis ta' 32 % fir-riskju ta' rikaduta meta mqabbel ma' daww ikkurati bil-FAC (proporzjon ta' riskju = 0.68, 95% CI (0.49-0.93), p = 0.01). Is-sopravivenza totali (ST) kienet ukoll itwal fil-fergħa tat-TAC, bil-pazjenti kkurati bit-TAC ikollhom tnaqqis ta' 24 % fir-riskju ta' mewt meta mqabbel ma' daww tal-FAC (proporzjon ta' riskju = 0.76, 95% CI (0.46-1.26, p = 0.29). Madankollu ma kienx hemm differenza sinifikanti bejn iz-żewġ ferġhat fid-distribuzzjoni tas-ST.

Gruppi sekondarji ta' pazjenti kkurati bit-TAC ġew analizzati skont fatturi pronjoſtiċi ewlenin li ġew stabbiliti b'mod prospettiv (ara t-tabella hawn taħt):

Analizi ta' Gruppi Sekondarji-Studju ta' Terapija Miżjuda f'Pazjenti b'Kanċer tas-Sider li ma nfirixx fil-Glandoli Limfatiċi (Analizi Intenżjoni-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 snin	260	0.67	0.43-1.05
≥50 snin	279	0.67	0.43-1.05
Kategorija ta' età 2			
<35 snin	42	0.31	0.11-0.89
≥35 snin	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.

Gew maghmula analizi ta' stharrig tas-sottogrupp ghas-sopravivenza minghajr mard ghal pazjenti li jissodisfaw il-kriterji ta' kimoterapija St.Gallen ta' 2009- (popolazzjoni ITT) u huma pprezentati hawn taht

	TAC	FAC	Proporzjon ta' riskju (TAC/FAC)	
Sottogruppi	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p-valur
Jissodisfaw l-indikazzjoni relattiva ghal 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 = ricettur tal-estrogeni
 RP = ricettur tal-progesteron
 a RE/RP-negattiv jew Grad 3 jew daqs tat-tumur >5 cm

Fil-proporzjon ta' riskju li gie stmat gie uzat il-mudell Cox ta' riskju proporzjonali bil-grupp ta' kura bhala l-fattur

Docetaxel meta jintuza wahdu

Saru zewg studji fil-fazi III, ta' ghamla imqabbeltiva u maghmula minghajr ghażla, fejn kien hemm total ta' 326 suggetti fejn il-kura originali kien b' sustanzi citotossici alkylating u 392 ohra li kienu kkurati originarjament b' sustanza anthracycline, b' falliment tal-kura fiz-zewg gruppi u li t-tnejn kellhom kanċer tas-sider metastatiku. Dawn inghatalhom docetaxel f' doża u tul ta' zmien rakkomandati, jigifieri 100 mg/m² kull 3 gimghat.

F'dawk il-pazjenti li kienu hadu l-kors bis-sustanza alkylating, li falla, docetaxel kien imqabbel ma' doxorubicin (75 mg/m² kull 3 gimghat). Minghajr ma affettwa z-zmien totali tas-sopravivenza (ghal docetaxel 15-il xahar kontra ghal doxorubicin 14-il xahar, p = 0.38), jew iz-zmien sakemm javvanza t-tumur (b' docetaxel 27 gimgha kontra doxorubicin kien ta' 23 gimgha, p = 0.54), docetaxel wera rata ta' rispons aktar gholja (52% kontra 37%, p = 0.01) u qassar iz-zmien ghar-rispons (12-il gimgha vs 23 gimgha, p = 0.007). Tliet pazjenti fuq docetaxel (2%) ma komplewx il-kura minhabba zamma ta' fluwidu, waqt li 15-il pazjent fuq id-doxorubicin (9%) waqqfu l-kura minhabba tossicita kardijaka (tliet kazijiet fatali ta' insufficjenza kongestiva tal-qalb).

Fil-pazjenti li kienu hadu l-kura b' anthracycline, li kienet falliet, docetaxel kien imqabbel mal-uzu ta' mitomycin C u l-vinblastine flimkien (12 mg/m² kull 6 gimghat u 6 mg/m² kull 3 gimghat). Docetaxel zied ir-rata tar-rispons (33% vs 12%, p < 0.0001), ittardja l-avvanz tat-tumur (19-il gimgha vs 11-il gimgha, p = 0.0004) u tawwal iz-zmien totali tas-sopravivenza (11-il xahar vs 9 xhur, p = 0.01).

Wagt dawn iz-zewg studji fil-fazi III, il-profil-tas-sigurtà ta' docetaxel kien konsistenti mal-profil-tas-sigurtà osservat fil-fazi II tal-istudji (ara sezzjoni 4.8).

Studju fil-fazi III, maghmul f' centri multipli, fejn kemm il-pazjenti kif ukoll l-investigaturi kienu jafu x'medicini qed jintuzaw, u li l-pazjenti tqassmu minghajr ghażla, sar biex il-monoterapija b' docetaxel

titqabbell ma' pacilitaxel għall-kura ta' kanċer tas-sider avanzat, 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 bħala infużjoni tul siegħa, jew paclitaxel 175 mg/m² bħala infużjoni tul ta' 3 sigħat. Il-pazjenti fiż-żewġ gruppi ngħataw il-medicini kull 3 ġimghat. Mingħajr ma kienet affettwata 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 ġimghat kontra 15.6 ġimghat; $p < 0.01$) u ż-żmien medjan ta' kemm għexu (15.3 xhur kontra 12.7 xhur; $p = 0.03$). Aktar avvenimenti avversi kienu innutati b'docetaxel bħala monoterapija (55.4%) meta mqabbell 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 kinux kkurati fil-passat. Dawn ingħataw doxorubicin (50 mg/m²) flimkien ma' docetaxel (75 mg/m²) (il-parti tal-istudju dwar AT) kontradoxorubicin (60 mg/m²) flimkien ma' cyclophosphamide (600 mg/m²) (il-parti tal-istudju dwar AC). Iż-żewġ sistemi ta' kura ingħataw fl-ewwel jum ta' kull 3 ġimghat.

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

F'dan l-istudju, l-parti tal-istudju dwar AT uriet inċidenza ogħla 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 uġigh (2.8% kontra 0%), mill-parti tal-istudju dwar AC. Minn naħa l-oħra, il-parti tal-istudju dwar AC uriet inċidenza ogħla ta' anemija severa (15.8% kontra 8.5%) mill-parti tal-istudju dwar AT, kif ukoll inċidenza ogħla ta' tossicità severa kardijaka: insufficjenza kongestiva tal-qalb (3.8% kontra 2.8%), ir-rata assoluta tal-LVEF tnaqqset $\geq 20\%$ (13.1% kontra 6.1%), ir-rata assoluta tal-LVEF tnaqqset $\geq 30\%$ (6.2% kontra 1.1%). Imwiet minn kawża tossika sehhew f'pazjent wieħed fil-parti tal-istudju dwar AT (insufficjenza kongestiva tal-qalb) u f'4 pazjenti fil-parti tal-istudju dwar AC (1 dovut għal xokk settiku u 3 minhabba insufficjenza kongestiva tal-qalb). Fiż-żewġ friegħi, il-kwalità tal-hajja tkejjla mill-kwestjonarju tal-EORTC, kienet komparabbli u stabbli waqt il-kura u l-visti sussegwenti.

Docetaxel użat flimkien ma' trastuzumab

Docetaxel użat flimkien ma' trastuzumab kien studjat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, liema tumuri kienu jipproduċu HER 2, u li fil-passat ma rċievwx il-kimoterapija għal mard metastatiku. Mija sitta u tmenin (186) pazjent kienu mqassma mingħajr għażla biex jiehdu docetaxel (100 mg/m²) bi trastuzumab jew mingħajru; 60% tal-pazjenti rċievew fil-passat kimoterapija addizzjonali b'tip ta' anthracycline. Docetaxel flimkien ma' trastuzumab kien effettiv fil-pazjenti, kemm daww li rċievew it-terapija preċedenti u addizzjonali bl-anthracyclines, kif ukoll f'daww li ma hadux. It-metodu ewlieni tat-test biex ikun stabbilit ir-reazzjoni pożittiva għall-HER 2 f'dan l-istudju importanti hafna kien l-immunokimika fil-istologija (IHC). Minoranza ta' pazjenti kienu ttestjati 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 tal-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 intlaħaq ¹Sett shih tal-analiżi (bit-tir ta' fejqan) ²Is-sopravivenza medjana u stmata

Docetaxel użat flimkien ma' capecitabine

Id-data minn studju wiehed f'centri multipli fil-fażi III, ta' studju kliniku, u li sar minghajr għażla u li kien ikkontrollat, issostni l-użu ta' docetaxel flimkien ma' capecitabine għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat lokalment jew metastatiku, wara li ma tkunx irnaxxiet il-kimoterapija ċitotossika, inkluża anthracycline. F'dan l-istudju, 255 pazjent kienu mqassmin, minghajr 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, minghajr għażla, għall-kura b'docetaxel biss (100 mg/m² bħala infużjoni fil-vini fuq perijodu ta' siegħa kull 3 ġimgħat). Is-sopravivenza kienet superjuri fil-parti tal-istudju dwar flimkien bit-kura ta' docetaxel + capecitabine flimkien (p = 0.0126). Is-sopravivenza medjana kienet ta' 442 jum (docetaxel + capecitabine) kontra 352 jum (docetaxel wahdu). Ir-rati totali u ogġettivi ta' rispons fil-popolazzjoni mqassma minghajr għażla (kif stmat mill-investigatur) kienu 41.6% (docetaxel + capecitabine) kontra 29.7% (docetaxel wahdu); p = 0.0058. Iż-żmien biex jintlaħaq il-mard progressiv kien superjuri b'docetaxel u capecitabine flimkien (p < 0.0001). It-tul ta' żmien medjan għal progressjoni kien ta' 186 jum (docetaxel + capecitabine) kontra ta' 128 jum (b'docetaxel biss).

Kanċer tal-pulmun li mhux ikkaratterizzat b'ċelluli żgħar

Pazjenti kkurati fil-passat bil-kimoterapija u bir-radjujuterapija jew minghajrha

F'studju fil-fażi III, f'pazjenti kkurati fil-passat, iż-żmien biex issir il-progressjoni (12.3 ġimgħat kontra 7 ġimgħat) u s-sopravivenza totali kienu sinifikament itwal b'docetaxel f'doża ta' 75 mg/m² imqabbel mal-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-uġiġħ (p < 0.01), sustanzi għall-uġiġħ mhux tat-tip tal-morfina (p < 0.01), medicini oħra relatati mal-marda (p = 0.06) u r-radjujuterapija (p < 0.01), f'pazjenti kkurati b'docetaxel b'doża ta' 75 mg/m², imqabbel ma daww fuq l-AKS.

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

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

Fi studju fil-fazi III, 1218-il pazjent li kellhom tumor li ma jistax jitne hha kiruġikament, kategorija IIIB jew IV NSCLC, b'KPS ta' 70% jew akbar, u li ma rċievwx kimoterapija preċedenti għal din il-kundizzjoni, kienu mqassmin, minghajr għażla, jew fi grupp li ha docetaxel (T) f'doża ta' 75 mg/m² bhala infużjoni ta' siegħa, segwita immedjatament b'cisplatin (Sis) 75 mg/m² li nghata fuq perijodu ta' bejn 30 sa 60 minuta kull 3 ġimghat (TCis), jew docetaxel 75 mg/m² bhala infużjoni fil-vini ta' siegħa, flimkien ma' carboplatin (AUC 6 mg/ml.minuta) li nghata f'minn 30 sa 60 minuta kull 3 ġimghat, jew vinorelbine (V) 25 mg/m², mogħti fuq tul ta' minn 6 sa 10 minuti fil-jiem 1, 8, 15 u 22, segwit b'cisplatin 100 mg/m² li nghata fl-ewwel jum taċ-ċikli tal-kura, ripetuti kull 4 ġimghat (VCis).

It-tagħrif dwar is-sopravivenza, iż-żmien medjan għall-progressjoni, u r-rati ta' rispons f'żewġ friegħi tal-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-Kura: 5.4% [95% CI: -1.1; 12.0]
Sopravivenza ta' Sentejn (%)	21	14	Differenza fil-Kura: 6.2% [95% CI: 0.2; 12.3]
Il-hin 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 fil-Kura: 7.1% [95% CI: 0.7; 13.5]

*Ikkoreġġuti għal paraguni multipli u aġġustati għall-fatturi stratifikanti (stadju tal-marda u l-post tal-kura), 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' Karnofsky. Ir-riżultati ta' dawn l-aħħar stadji tal-proċess kienu supportivi għal daww tal-aħħar stadju primarju.

Għal docetaxel u carboplatin flimkien, l-effikaċja, li kienet la ekwivalenti u anqas ma kienet inferjuri, ma setgħetx tkun ippruvata meta mqabbla mal-kura ta' referenza, jiġifieri VCis.

Kanċer tal-prostata

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel użat flimkien ma' prednisone jew prednisolone, f'pazjenti li qed ibatu minn kanċer metastatiku tal-prostata li mhux sensittiv għall-kura bl-ormoni kienu studjati f' ċentri multipli, minghajr għażla tal-pazjenti, fi studju ta' fazi III. Total ta' 1006 pazjenti b'KPS ≥ 60 kienu mqassma minghajr għażla fi gruppi ta' kura kif deskritt hawn taħt:

- Docetaxel 75 mg/m² kull 3 ġimghat għal 10 ċikli.
- Docetaxel 30 mg/m² li nghata kull ġimgha, għall-ewwel 5 ġimghat, f'ċiklitwil ta' 6 ġimghat, mogħti għal 5 ċikli.
- Mitoxantrone 12 mg/m² mogħti kull 3 ġimghat għal 10 ċikli.

It-tliet gruppi hadu l-kimoterapija flimkien ma' prednisone jew prednisolone 5 mg darbtejn kuljum, kontinwament.

Il-pazjenti li rċievew docetaxel kull tliet ġimghat urew sopravivenza totali b'mod sinifikattiv itwal, meta mqabbla ma' daww ikkurati b'mitoxantrone. Iż-żieda fis-sopravivenza muriġa fil-parti tal-istudju dwar pazjenti li ħadu docetaxel kull ġimgha ma kinitx statistikament sinifikanti meta mqabbla mal-parti tal-istudju dwar il-kontroll b'mitoxantrone. Il-kejl tal-aħħar tal-effikaċja għal parti tal-istudju dwar Docetaxel kontra l-parti tal-istudju dwar ta' kontroll qed jintwera fil-qosor fit-tabella muriġa hawn taħt:

<i>L-aħħar stadju tal-proċess</i>	<i>Docetaxel kull 3 ġimghat</i>	<i>Docetaxel kull ġimgha</i>	<i>Mitoxantrone kull 3 ġimghat</i>
<i>Numru ta' pazjenti</i>	335	334	337
<i>Sopravivenza medjana (xhur)</i>	18.9	17.4	16.5
<i>95% CI</i>	(17.0-21.2)	(15.7-19.0)	(14.4-18.6)
<i>Il-proporzjon tar-riskju</i>	0.761	0.912	--
<i>95% CI</i>	(0.619-0.936)	(0.747-1.113)	--
<i>p-value**</i>	0.0094	0.3624	--
<i>Numru ta' pazjenti</i>	291	282	300
<i>PSA** ir-rata tar-rispons (%)</i>	45.4	47.9	31.7
<i>95% CI</i>	(39.5-51.3)	(41.9-53.9)	(26.4-37.3)
<i>p-value*</i>	0.0005	< 0.0001	--
<i>Numru ta' pazjenti</i>	153	154	157
<i>Ir-rata tar-rispons tal-uġiġħ (%)</i>	34.6	31.2	21.7
<i>95% CI</i>	(27.1-42.7)	(24.0-39.1)	(15.5-28.9)
<i>p-value*</i>	0.0107	0.0798	--
<i>Numru ta' pazjenti</i>	141	134	137
<i>Ir-rata tar-rispons tat-tumur (%)</i>	12.1	8.2	6.6
<i>95% CI</i>	(7.2-18.6)	(4.2-14.2)	(3.0-12.1)
<i>p-value*</i>	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 nġata kull ġimgha wera komportament tas -sigurtà daqsxejn aħjar, milli meta docetaxel nġata kull 3 ġimghat, h u possibbli liċerti pazjenti jistgħu jibbenefikaw billi jieħdu docetaxel kull ġimgha.

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

Adenokarċinoma tal-istonku

Studju f'ċentri multipli fejn kemm l-investigatur kif ukoll il-pazjent kienu jafu x'mediċini kienu qed jintużaw, u li filhom il-pazjenti tqassmu fi gruppi mingħajr għażla, sar biex ikunu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel, għall-kura ta' pazjenti li kellhom adenokarċinoma metastatika tal-istonku, inklużi daww li kellhom adenokarċinoma fil-parti fejn l-istonku jagħqad mal-esofagu, u li ma kinux ħadu qabel kimoterapija għal mard metastatiku. Total ta' 445 pazjent b'KPS > 70 kienu kkurati 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' kura kien ta' 3 ġimghat fil-parti tal-istudju dwar TCF u 4 ġimghat għal parti tal-istudju dwar CF. In-numru medjan ta' ċikli li nġataw lil kull pazjent kien ta' 6 (b'medda ta' 1-16) għall-parti tal-istudju dwar TCF, meta mqabbel ma' 4 (b'medda ta' 1-12) għall-parti tal-istudju dwar CF. Iż-żmien li ħa t-tumur biex avvanza (TTP) kien l-aħħar stadju primarju tal-proċess. Ir-riskju fit-tnaqqis tal-avvanz kien ta' 32.1%, u kien assoċjat ma' TPP b'mod sinifikattiv itwal (p = 0.0004) favur il-parti

tal-istudju dwar TCF. Is-sopravivenza totali kienet ukoll b'mod sinifikattiv itwal ($p = 0.0201$) favur il-parti tal-istudju dwar TCF b'riskju mnaqqas ta' mortalità ta' 22.7%.

Ir-rizultati tal-effikaċja huma muriġa fil-qosor hawn taht fit-tabella li tmiss:

L-Effikaċja ta' docetaxel għall-kura ta' pazjenti b'adenokarċinoma tal-istonku

L-ahhar 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) *p-value	1.473 (1.189-1.825) 0.0004	
Sopravivenza medjana (xhur) (95%CI)	9.2 (8.38-10.58) 18.4	8.6 (7.16-9.46) 8.8
Stima ta' sentejn (%) Il-proporzjon tar-riskju (95%CI) *p-value	1.293 (1.041-1.606) 0.0201	
Ir-rata totali ta' rispons (CR+PR) (%) p-value	36.7	25.4
	0.0106	
Mard progressiv bhala l-ahjar 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-parti tal-istudju dwar TCF meta mqabbla mal-parti tal-istudju dwar CF.

Analizi aġġornata ta' sopravivenza, maħduma fuq osservazzjoni wara l-kura, fuq medda ta' żmien medjan ta' 41.6 xhur, ma baqghetx turi differenza statistikament sinifikanti, iżda dejjem iffavorixxiet it-tip ta' kura b'TCF, u wriet 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 shiħa tal-ħajja (QoL) u r-rizultati tal-benefiċċju kliniku konsistentement indikaw titjib favur il-parti tal-istudju dwar ta' TCF. Il-pazjenti kkurati b'TCF kellhom żmien itwal biex jaslu għal-deterjorament definittiv ta' 5% tal-istat globali ta' saħħa fil-kwestjonarju QLQ-C30 ($p = 0.0121$) u żmien itwal biex jehzienu definittivament skont il-performance status ta' Karnofsky ($p = 0.0088$), meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'CF.

Kanċer tar-ras u tal-ghonq

- **Kimoterapija Induttiva segwita bi radjuterapija (TAX323)**

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel għall-kura induttiva ta' pazjenti li kellhom kanċer skwamuż cell tar-ras u l-ghonq (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 minghajr 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, intgħażlu b'mod każwali f'wieħed minn żewġ partijiet tal-istudju dwar il-kura. Pazjenti fil-parti tal-istudju dwar docetaxel ingħataw docetaxel 75 mg/m², segwit minn cisplatin (P) 75 mg/m², segwit minn 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² kuljum b'hala infużjoni kontinwa għal 5 ijiem. Dan il-kors ingħata kull tliet ġimgħat għal 4 ċikli fil-każ li, tal-anqas, rispons ċkejken 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 fil-parti komparatur tal-istudju rċievew cisplatin (P) 100 mg/m² segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² kuljum għal 5 ijiem. Dan il-kors ingħata kull tliet ġimgħat għal 4 ċikli fil-każ ta' mill-inqas rispons żgħir (tnaqqis ta' 25% fid-daqs tat-tumur imkejjel bidimensjonalment) kien osservat wara 2 ċikli. Fit-tmiem tal-kimoterapija, b'intervall minimu ta' 4 ġimgħat u intervall massimu ta' 7 ġimgħat, il-pazjenti li l-marda tagħhom ma avanzatx, irċievew radjuterapija (RT) skont il-linji gwida istituzzjonali għal 7 ġimgħat (PF/RT).

It-terapija lokoreġjonali bir-radjazzjoni ingħatat jew permezz ta' sistemi ta' irrazzjoni konvenzjonali (1.8 Gy -2.0 Gy darba kuljum, 5 ijiem fil-ġimgħa sa doża totali ta' 66 to 70 Gy), jew b'hala terapija ta' radjazzjoni mghaġġla/iperfrazzjonata (darbtejn kuljum, b'intervall minimu ta' interfraction ta' 6 sigħat, 5 ijiem fil-ġimgħa). Total ta' 70 Gy kien rakkomandat għal sistemi ta' kura mghaġġla u 74 Gy għal skemi iperfrazzjonati. It-tnehhija kirurgika tat-tumur kienet permessa wara l-kimoterapija, qabel jew wara r-radjuterapija. Il-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar ta' TPF irċievew il-profilassi bl-antibijotiċi permezz ta' ciprofloxacina 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 minghajr l-avvanz (PFS), kien b'mod sinifikattiv itwal fil-parti tal-istudju dwar ta' TPF, meta mqabbel mal-grupp ta' PF, $p = 0.0042$ (PFS medjan: 11.4 kontra 8.3 xhur, rispettivament), b'tul ta' żmien shiħ 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 fil-parti tal-istudju dwar PF (OS medjan: 18.6 kontra 14.5 xhur, rispettivament), b'tnaqqis tar-riskju ta' mortalità b'28%, $p = 0.0128$. Ir-rizultati tal-effikaċja huma muriġa fit-tabella hawn taht:

L-Effikaċja ta' docetaxel għall-kura induttiva ta' pazjenti b'SCCHN inoperabbli u lokalment avanzat (Analizi bl-Iskop li Tikkura)

L-aħħar stadju tal-proċess	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Tul medjan ta' sopravivenza mingħajr it-tumur javvanza(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 medjana (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 shih bil-kimoterapija (%) (95%CI)	67.8 (60.4-74.6)	53.6 (46.0-61.0)
***p-value	0.006	
L-aħjar rizultat shih bil-kura 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 hu favur docetaxel + cisplatin +5-FU

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

**Logrank test

***Chi-square test

Il-parametri tal-kwalità tal-ħajja

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

Il-parametri tal-benefiċċju kliniku

L-iskaletti tal-iskala tal-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 tal-intensità tal-uġiħ tgiebet waqt il-kura fiż-żewġ gruppi li jindika l-immaniġġjar adegwat tal-uġiħ.

- Kimoterapija Induttiva segwita bi kimoradjuterapija (TAX 324)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel għall-kura induttiva ta' pazjenti li kellhom kanċer taċ-ċelluli skwamużi tar-ras u l-ghonq (SCCHN) lokalment avanzat kienu evalwati fil-fażi III ta' studju, open-label magħmul minn ċentri multipli, u fejn il-pazjenti tqassmu minghajr 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 wahda miż-żewġ frieghi tal-kura minghajr għażla. Il-popolazzjoni tal-istudju hi magħmula minn pazjenti b'marda li teknikament ma tistax titneħħa, minn pazjenti bi probabilita baxxa ta' kura kirurġika u minn pazjenti bi skop ta' preservazzjoni tal-organi. L-effikaċja u s-sigurtà kkunsidrata li tindirizza biss l-aħħar studju ta' proċess ta' sopravivenza u s-suċċess ta' preservazzjoni tal-organi ma kienx indirizzat formalment. Pazjenti fil-parti tal-istudju dwar ta' docetaxel ingħataw docetaxel (T) 75 mg/m² bħala infużjoni fil-vini fl-ewwel jum segwit minn cisplatin (P) 100 mg/m² li jingħata bħala infużjoni fil-vini fuq tul ta' 30 minuta sa 3 sigħat, segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² kuljum bħala 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 (PF/CRT). Pazjenti fil-parti tal-istudju dwar il-kompettitiva rċievew cisplatin (P) 100 mg/m² bħala infużjoni fil-vini fuq tul ta' 30 minuta sa 3 sigħat f'jum 1, segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² kuljum bħala 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 frieghi tat-kura ingħataw CRT għal 7 ġimgħat wara l-kimoterapija induttiva, b'intervall minimu ta' 3 ġimgħat u mhux aktar tard minn 8 ġimgħat mill-bidu tal-aħħar ċiklu (jum 22 sa jum 56 tal-aħħar ċiklu). Matul ir-radjuterapija, carboplatin (AUC 1.5) kien jingħata kull ġimgħa bħala infużjoni fil-vini fuq ta' siegħa sa massimu ta' 7 dożi. Ir-radjazzjoni ingħatat permess ta' apparat megavoltage b'uzu kuljum ta' frazzjoni (2 Gy kuljum 5 jiem fil-ġimgħa għal 7 ġimgħat, għad doża totali ta' 70-72 Gy). Il-kirurġija fuq sit primarju tal-marda u/jew l-ghonq hu kunsidrat f'kull hin wara it-tlestija ta' CRT. Il-pazjenti kollha fil-parti tal-istudju dwar ta' docetaxel fl-istudju ngħataw antibijotiċi profilattiċi. L-aħħar stadju primarju effikaċju tal-proċess f'dan l-istudju, l-aħħar sopravivenza (OS), kien b'mod sinifikattiv itwal (log-rank test, p=0.0058) fil-parti tal-istudju dwar docetaxel, meta mqabbel mal-grupp ta' PF (OS medjan: 70.6 kontra 30.1 xhur rispettivament) bi tnaqqis tar-riskju ta' mortalità b'30% meta mqabbel ma' dak fil-parti tal-istudju dwar PF (Il-proporzjon tar-riskju (HR) = 0.70, 95% confidence interval (CI) = 0.54-0.90) l-aħħar tul medjan tal-perijodu ta' osservazzjoni ta' 41.9 xhur. L-aħħar stadju sekondarju, PFS, wera tnaqqis tar-riskju minghajr 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 tal-effikaċja huma muriġa fit-tabella hawn taħt:

L-Effikaċja ta' docetaxel għall-kura induttiv ta' pazjenti b'SCCHN inoperabbli u lokalment avanzat (Analizi
bl-Iskop li Tikkura)

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

L-ahhar stadju tal-proċess	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
L-ahjar 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 medjana (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-ahjar rizultat shiħ (CR + PR) bil-kimoterapija (%) (95%CI)	71.8 (65.8-77.2)	64.2 (57.9-70.2)
***p-value	0.070	
L-ahjar rizultat shiħ (CR + PR) bil-kura studjata [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 hu 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 jghoddx f'dan il-każ.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il farmakokinetika ta' docetaxel kienet studjata f'pazjenti bil-kanċer wara l-ghoti ta' 20 sa 115 mg/m² fil-fażi I tal-istudji. Il-profil kinetiku ta' docetaxel hu indipendenti mid-doża użata u hu konsistenti ma' mudell farmakokinetiku bi tliet oqsma, biż-żmien kemm idum biex jonqos bin-nofs fil-livell tad-demmi għall-fażijiet α, β, u γ hu ta' 4 minuti, 36 minuta u 11.1 sigħat, rispettivament. Il-fażi tal-ahhar hi dovuta parzjalment għall-effluss relattivament bil-mod ta' docetaxel mill-kompartiment periferiku. Wara l-ghoti ta' doża ta' 100 mg/m² li nġatat bħala infużjoni fi żmien siegħa, l-ogħla livell medju fil-plażma kien ta' 3.7 ug/ml b' AUC korrispondenti ta' 4.6 sigħat.ug/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 hu iktar minn 95% marbut mal-proteini tal-plażma.

Studju b'¹⁴C-docetaxel sar fi tliet pazjenti bil-kanċer. Docetaxel tneħħa kemm fl-awrina kif ukoll fl-ippurgar, wara l-metabolizmu ossidattiv, permezz tas-sistema t'enzimi P450, tal-parti kimika tert-butyl ester. Dawn seħew fi żmien sebat ijiem u l-ammont imneħħi fl-awrina u fl-ippurgar kien ta' madwar 6% u 75% tar-radjuattività li nġatat, 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 żgħir hafna tal-prodotti mediċinali mhux mibdula.

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

tal-pazjent. F'numru żgħir ta' pazjenti (n = 23) li kellhom data bijokimiku kliniku sugġestiv ta' indeboliment tal-fwied minn grad hafif sa moderat, (ALT, AST $\geq$ 1.5 darbiet tal-OLN assoċjat ma' livelli tal-enzima alkaline phosphatase $\geq$ 2.5 darbiet tal-OLN), it-tneħħija totali tbaxxiet b' medja ta' 27% (ara sezzjoni 4.2). It-tneħħija ta' docetaxel ma tbiddlitx f' pazjenti bi grad hafif sa wieħed moderat taż-żamma ta' fluwidu, u m'hemmx data fuq pazjenti bi grad sever taż-żamma ta' fluwidu.

Meta ntuzaw flimkien, docetaxel ma jaffettwax it-tneħħija ta' doxorubicin u anqas il-livelli tal-plasma ta' doxorubicin (prodott metaboliku tad-doxorubicin). Il-komportamenti farmakokinetiċi ta' docetaxel, doxorubicin u cyclophosphamide ma kinux affettwati meta ngħataw flimkien.

Fi studju fil-fażi 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.

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

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

L-effett ta' prednisone fuq il-komportament farmakokinetiku ta' docetaxel meta ngħata mal-premedikazzjoni ta' dexamethasone, b'has-soltu, kien studjat f' 42 pazjent. Ebda effett ta' prednisone fuq il-komportament farmakokinetiku ta' docetaxel ma kien innotat.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Il-potenzjal karċinogeniku ta' docetaxel ma kienx studjat.

Docetaxel intwera li hu mutageniku *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, ma' induċjex mutageniċità fit-test ta' Ames jew fi studju mutageniku tal-gene CHO/HGPRT. Dawn ir-riżultati huma konsistenti mal-attività farmakoloġika ta' docetaxel.

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

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Solvent:

Ethanol, anhydrous
Polysorbate 80

6.2 Inkompatibilitajiet

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

Tuża l-ebda apparat jew tagħmir tal-PVC. Docefrez hu inkompatibbli ma' apparat jew tagħmir tal-PVC

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett
24 xahar

Soluzzjon rrikostitwita

Is-soluzzjoni rrikostitwita fiha 24 mg/ml ta' docetaxel u għandha tintuża immedjatement wara l-preparazzjoni.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rrikostitwita ntweriet għal 8 sigħat meta tinhażen f'temperatura jew ta' bejn 2°C u 8°C jew taħt 25°C, u għas-soluzzjoni finali għall-infuzjoni għal 4 sigħat f'temperatura taħt 25°C.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent, u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' minn 2°C sa 8°C, hliet jekk ir-rikostituzzjoni u dilwizzjoni addizzjonali ma jkunux saru f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vverifikati

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet tal-ħażna tal-prodott mediċinali rrikostitwit u dilwit, ara sezzjoni 6.3.

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

Docefrez 20 mg trab u solvent għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

Kunjett bit-trab:

Kunjett ta' 5 ml ta' hġieg ta' tip I, bla kulur, b'tapp tal-lastku griż tal-bromobutyl, u ssiġillat b'siġill tal-aluminju ta' kulur aħdar skur tat-tip flip-off.

Kunjett bis-solvent:

Kunjett ta' 1 ml ta' hġieg ta' tip I, bla kulur, b'tapp tal-lastku griż tal-bromobutyl, u ssiġillat b'siġill tal-aluminju ta' kulur aħdar skur tat-tip flip-off

Kull kaxxa tal-kartun ikun fiha:

- kunjett wiehed bit-trab għal doża waħda b'20 mg ta' docetaxel (flimkien ma' 22% overfill: 24.4 mg), u
- kunjett wiehed bis-solvent għal doża waħda b'1 ml ta' solvent għal Docetaxel

L-overfills huma inklużi biex jiżguraw li, wara d-dilwizzjoni bil-volum kollu tal-kunjett bis-solvent li jkun magħhom, il-volum minimu tal-konċentrat rrikostitwit li jista' jiġi estratt li jkun fih 20 mg jew 80 mg ta' docetaxel, rispettivament, jista' jinġibed mill-kunjett.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Docetaxel hu sustanza antineoplastika u, bħal fil-każ ta' komposti oħrajn potenzjalment ċitotossiċi, wiehed għandu juża l-kawtela meta jipprepara s-soluzzjonijiet ta' docetaxel. Teknika asettika adattata għandha tintuża fl-istadji kollha tal-proċess.

Jekk it-trab ta' docetaxel, il-konċentrat irrikostitwit jew is-soluzzjoni għall-infużjoni jmissu mal-ġilda, aħsilha immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u l-ilma. Jekk it-trab ta' Docetaxel, il-konċentrat irrikostitwit jew is-soluzzjoni għall-infużjoni jmissu mal-membrani mukużi, aħsel immedjatament u bir-reqqa bl-ilma.

Kemm il-konċentrat irrikostitwit kif ukoll is-soluzzjoni għall-infużjoni għandhom jiġu eżaminati viżwalment qabel l-użu. Kwalunkwe soluzzjoni li jkun fiha l-frak għandha tintrema.

Tuża l-ebda apparat jew tagħmir tal-PVC. Docefrez hu inkompatibbli ma' apparat jew tagħmir tal-PVC

Docefrez trab u solvent għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni hu għall-użu ta' darba biss.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

Iktar minn kunjett wieħed jista' jkun meħtieġ biex tinkiseb id-doża meħtieġa għall-pazjent. Pereżempju, doża ta' 140 mg ta' docetaxel ikollha bżonn pakkett wieħed ta' 80 mg u tliet pakketti ta' 20 mg. In-numru meħtieġ ta' kunjetti bit-trab ta' Docefrez għandhom jithallew jilhqg t-temperatura tal-kamra (bejn 15°C - 25°C) għal 5 minuti.

B'siringa b'labra, iġbed il-kontenut kollu tal-kunjett adattat bis-solvent għal Docefrez u injetta għal-kunjetti rispettivi bit-trab ta' Docefrez.

Ċaqlaq tajjeb biex tholl kompletament it-trab (it-trab jinhall f'inqas minn 90 sekonda).

Is-soluzzjoni irrikostitwita fiha madwar 24 mg/ml ta' docetaxel u għandha tintuża immedjatament wara l-preparazzjoni.

Preparazzjoni tal-infużjoni Wara r-rikostituzzjoni, kull kunjett ikun fih volum ta' madwar 0.84 ml ta' konċentrat li jista' jiġi estratt, li jikkorrispondi għal madwar 20 mg ta' docetaxel.

Il-volum ta' konċentrat (24 mg/ml ta' docetaxel) li jikkorrispondi għad-doża meħtieġa (mg) għall-pazjent għandu jingibed (min-numru adattat ta' kunjetti) bl-użu ta' siringi ggradwati mghammra b'labra.

Dan il-volum ta' konċentrat għandu jiġi injettat go borża tal-infużjoni ta' 250 ml jew flixxkun li jkun fih jew soluzzjoni ta' glucose 50 mg/ml (5%) jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-infużjoni.

Jekk tkun meħtieġa doża ta' aktar minn 200 mg ta' docetaxel, għandu jintuża volum akbar tal-kontenitur tal-infużjoni biex b'hekk l-ammont ta' 0.74 mg/ml ta' docetaxel ma jinqabizx fis-soluzzjoni finali għall-infużjoni.

Is-soluzzjoni fil-borża tal-infużjoni jew fil-flixxkun għandha tithalla tithallat manwalment billi tbandalha 'l quddiem u lura.

Kif jinghata

Is-soluzzjoni għall-infużjoni ta' docetaxel għandha tintuża fi żmien 4 sigħat u għandha tinghata b'mod asettiku bħala infużjoni ta' siegħa fit-temperatura tal-kamra u kundizzjonijiet normali ta' dawl.

Rimi

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

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
L-Olanda

tel: +31-23-5685501
fax: +31-23-5685505

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/630/001

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 10 mejjun 2010

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Docefrez 80 mg trab u solvent għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett b'doża waħda ta' Docefrez 80 mg trab fih 80 mg ta' docetaxel (anhydrous). Warali ssir it-tahlita, 1 ml ta' konċentrat ikun fih 24 mg/ml ta' docetaxel.

Sustanzi mhux attivi: is-solvent fih 35.4% (w/w) ethanol.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab lajofilizzat abjad.

Is-solvent hu soluzzjoni viskuża, ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tas-sider

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

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

Għall-pazjenti li għandhom kanċer operabbli li ma nfirixx 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 flimkien ma' doxorubicin hu indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider lokalment avanzat jew metastatiku, li ma kinux hadu terapija ċitotossika għal din il-kundizzjoni fil-passat.

Docetaxel meta jingħata waħdu hu indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider, lokalment avanzat jew metastatiku, wara l-falliment ta' terapija ċitotossika. It-terapija preċedenti kellha tinkludi xi anthracycline jew xi sustanza alkylating.

Docetaxel flimkien ma' trastuzumab hu indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, liema tumuri jesprimu żżejjed HER2, u li fil-passat ma kinux hadu kimoterapija għal mard metastatiku.

Docetaxel flimkien ma' capecitabine hu indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider lokalment avanzat jew metastatiku, wara l-falliment tal-kimoterapija ċitotossika. It-terapija preċedenti kellha tinkludi xi anthracycline.

Kanċer tal-pulmun mhux ta' ċelluli żgħar

Docetaxel hu indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux ta' ċelluli żgħar lokalment avanzat jew metastatiku wara l-falliment ta' kimoterapija ċitotossika li ngħatat qabel.

Docetaxel flimkien ma' cisplatin hu indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux ta' ċelluli żgħar lokalment avanzat jew metastatiku u li ma jistax jitneħħa f'pazjenti li fil-passat ma ngħatawx terapija ċitotossika għal din il-kundizzjoni.

Kanċer tal-prostata

Docetaxel flimkien ma' prednisone jew prednisolone hu indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tal-prostata, li ma jirrispondix għall-kura bl-ormoni.

Adenokarċinoma tal-istonku

Docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil hu indikat għall-kura ta' pazjenti li għandhom adenokarċinoma metastatika tal-istonku, inkluż adenokarċinoma tal-parti fejn l-istonku jingħaqad mal-esofagu, u li ma kinux hađu l-kimoterapija qabel għal mard metastatiku.

Kanċer tar-ras u tal-ghonq

Docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil hu indikat għall-kura induttiva f'pazjenti b'kanċer tal-ġilda skwamuż, lokalment avanzat, tar-ras u l-ghonq.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

L-użu ta' docetaxel għandu jkun limitat biss għal ċentri speċjalizzati fl-ghoti tal-kimoterapija ċitotossika u għandu jingħata biss taht is-supervizzjoni ta' tabib imħabreg fl-użu tal-kimoterapija kontra l-kanċer (ara sezzjoni 6.6).

Doża rrakomandata:

Għal kanċer tas-sider, tal-istonku, tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar, u tar-ras u tal-ghonq, il-premedikazzjoni li tikkonsisti minn kortikosteroid orali, bħal dexamethasone 16 mg kuljum (eż. 8 mg BID) għal 3 ijiem, mibdija jum qabel l-ghoti ta' docetaxel, sakemm mhux kontra-indikat, tista' tintuża (ara sezzjoni 4.4). Il-profilassi b'G-CSF tista' tintuża biex tnaqqas ir-riskju ta' effetti tossiċi ematoloġiċi.

Għall-kanċer tal-prostata, billi jkun hemm l-użu fl-istess hin ta' prednisone jew prednisolone, il-kors irrakkomandat tal-premedikazzjoni hu t-tehdid ta' 8 mg dexamethasone oralment, 12-il siegħa, 3 sığhat u siegħa qabel l-infużjoni ta' docetaxel (ara sezzjoni 4.4).

Docetaxel jingħata bħala infużjoni ta' siegħa kull tliet ġimgħat.

Kanċer tas-sider

Fil-każ ta' trattament miżjud ta' kanċer operabbli tas-sider, li nfirixx fil-glandoli limfatiċi u li ma , nifirixx fil-glandoli limfatiċi id-doża rrakomandata ta' docetaxel hi 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' dożaġġ TAC) (ara ukoll Aġġustamenti fid-doża waqt il-trattament). Fil-trattament ta' pazjenti li għandhom kanċer tas-sider lokalment avanzat jew metastatiku, id-doża rrakomandata ta' docetaxel hi 100 mg/m² meta jintuża wahdu. Meta jintuża għall-kura primarja, docetaxel 75 mg/m² jingħata flimkien ma' doxorubicin (50 mg/m²).

Flimkien ma' trastuzumab, id-doża rrakomandata ta' docetaxel hi 100 mg/m² kull tliet ġimgħat, bi trastuzumab jingħata darba fil-ġimgħa. Fl-istudju importanti ħafna l-infużjoni inizjali ta' docetaxel inbdiet l-ghada tal-ewwel doża ta' trastuzumab. Id-doża sussegwenti ta' docetaxel ingħataw immedjatament wara t-tlestija tal-infużjoni 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 rrakomandata ta' docetaxel hi 75 mg/m² kull tliet ġimghat, flimkien ma' capecitabine 1250 mg/m² darbtejn kuljum (fi żmien 30 minuta wara l-ikel) għal ġimagħtejn, segwit b'perijodu ta' waqfien ta' ġimgha. Biex tkun ikkalkulata d-doża ta' capecitabine skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem, ara l-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor ta' capecitabine.

Kanċer tal-pulmun mhux ta' ċelluli żgħar

F'pazjenti li qatt ma ħadu l-kimoterapija qabel u li qed jiġu kkurati għall-kanċer tal-pulmun mhux ta' ċelluli żgħar, il-kors tad-doża rrakomandata hu docetaxel 75 mg/m² segwit immedjatament minn cisplatin 75 mg/m² fuq perijodu ta' bejn 30 u 60 minuta. Għall-kura fejn il-kimoterapija preċedenti bbażata fuq il-platinum ma tkunx irnexxiet, id-doża rrakomandata hi ta' 75 mg/m² bhala sustanza wahda.

Kanċer tal-prostata

Id-doża rrakomandata ta' docetaxel hi 75 mg/m². Prednisone jew prednisolone 5 mg orali darbtejn kuljum li tingħata kontinwament (ara sezzjoni 5.1).

Adenokarcinoma tal-istonku

Id-doża rrakomandata ta' docetaxel hi 75 mg/m² mogħtija bhala infużjoni ta' siegħa, segwita minn cisplatin 75 mg/m², bhala infużjoni ta' minn' siegħa sa 3 sigħat (it-tnejn fl-ewwel jum biss), segwita minn 5-fluorouracil 750 mg/m² kuljum, mogħti bhala infużjoni kontinwa fuq medda ta' 24 siegħa għal 5 ijiem, mibdija fit-tmiem tal-infużjoni ta' cisplatin.

Il-kura għandha tiġi ripetuta kull tliet ġimghat. Il-pazjenti għandhom jirċievu l-premedikazzjoni bl-antiemetiċi u idratazzjoni xierqa qabel jingħata cisplatin. Il-profilassi b'G-CSF għandha tintuża biex tnaqqas ir-riskju ta' effetti tossiċi ematoloġiċi (Ara wkoll Agġustamenti fid-doża waqt il-kura).

Kanċer tar-ras u tal-ghonq

Il-pazjenti għandhom jirċievu l-premedikazzjoni bl-antiemetiċi u 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 fil-parti tal-istudju dwar docetaxel tal-istudji TAX323 u TAX324, irċievu profilassi bl-antibijotiċi

- Kimoterapija induttiva segwita minn radjuterapija (TAX323)

Għall-kura induttiva ta' karcinoma inoperabbli taċ-ċelluli skwamużi lokalment avanzat, fir-ras u fl-ghonq (SCCHN), id-doża rrakomandata ta' docetaxel hi 75 mg/m² bhala infużjoni ta' siegħa, segwita minn cisplatin 75 mg/m² fuq medda ta' siegħa, fl-ewwel jum, segwita minn 5-fluorouracil bhala infużjoni kontinwa ta' 750 mg/m² kuljum għal hamest ijiem. Dan il-kors jingħata kull 3 ġimghat għal 4 ċikli. Wara l-kimoterapija, il-pazjenti għandhom jirċievu r-radjuterapija.

- Kimoterapija Induttiva segwita bi kimoradjuterapija (TAX324)

Għal kura induttiva ta' pazjenti b'karcinoma inoperabbli taċ-ċelluli skwamużi lokalment avanzata tar-ras u tal-ghonq (SCCHN) (li teknikament ma jistax jitneħħa, bi probabbiltà baxxa ta' kura kirurgika, u bi skop ta' preservazzjoni tal-organi), id-doża rrakomandata ta' docetaxel hi 75 mg/m² bhala infużjoni ta' siegħa f'jum 1, segwita minn cisplatin 100 mg/m² mogħti bhala infużjoni ta' minn 30 minuta sa 3 sigħat, segwita minn 5-fluorouracil 1000 mg/m² kuljum bhala infużjoni kontinwa minn jum 1 sa jum 4. Dan il-kors jingħata kull 3 ġimghat 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 speċifiku.

Aġġustamenti fid-doża waqt il-kura

In ġenerali

Docetaxel għandu jingħata meta l-għadd ta' ċelluli newtrofiliċi fid-demm hu $\geq 1,500$ ċelluli/mm³. F'pazjenti li kellhom jew id-deni flimkien man-newtopenija, għadd ta' newtrofili ta' < 500 ċelluli/mm³ għal aktar minn ġimgħa, jew reazzjonijiet severi jew kumulattivi fil-ġilda, jew newropatija severa u periferali, waqt it-terapija b'docetaxel, id-doża ta' docetaxel trid titnaqqas minn 100 mg/m² għal 75 mg/m² u/jew minn 75 għal 60 mg/m². Jekk il-pazjent xorta jkollu dawn ir-reazzjonijiet b'doża ta' 60 mg/m², il-kura għandha titwaqqaf.

Terapija addizzjonali għal kanċer tas-sider

Il-prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF għandha tigi kkunsidrata f'pazjenti li qed jirċievu docetaxel, doxorubicin u cyclophosphamide (TAC) bħala terapija miżjuda għall-kanċer tas-sider. Ilpazjenti 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). Ilpazjenti 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 jkunu qed jieħdu docetaxel 75 mg/m², flimkien ma' cisplatin, u meta l-għadd tal-plejtlits jilhaq il-livell l-aktar 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'ċikli sussegwenti għandha titnaqqas għal 65 mg/m². Għall-id-doża ta' cisplatin, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott speċifiku.

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 il-kura 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 ikollhom-tossiċità ta' Grad 3 għall-ewwel darba, fl-kwalunkwe hin waqt iċ-ċiklu tal-kura, ittardja l-kura sakemm it-tossiċità tinżel għal Grad 0 sa 1, u mbagħad kompli l-kura 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 trastuzumab.

Meta jintuża flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil

Jekk isehh episodju ta' newtopenija bid-deni, newtopenija fit-tul jew newtopenija assoċjata ma' infezzjoni, minkejja l-użu ta' G-CSF, id-doża ta' docetaxel trid titnaqqas minn 75 għal 60 mg/m². Jekk isehhu episodji oħra sussegwenti ta' newtopenija b'komplikazzjonijiet, id-doża ta' docetaxel għandha titnaqqas 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 kkurati b'ċikli sussegwenti ta' docetaxel sakemm iċ-ċelluli newtrofiliċi tad-demm jirkupraw fl-għadd ta' $> 1,500$ ċelluli/mm³ u l-għadd tal-plejtlits jirkupra għal $> 100,000$ ċelluli/mm³. Il-kura għandha titwaqqaf jekk dawn l-effetti tossiċi jippersistu (ara sezzjoni 4.4).

Il-modifikazzjonijiet tad-doži li huma rakkomandati f'pazjenti b'tossiċità kkurati b'docetaxel meta jintuża flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (5-FU):

Tossicità	Aggustament 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 il-kura.
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 agġustamenti fid-doži, fil-każ ta' cisplatin u 5-fluorouracil, ara s-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott speċifiku.

Fl-istudji importanti hafna SCCHN, il-pazjenti li kellhom newtopenija b'kumplikazzjonijiet (li jinkludu newtopenija fit-tul, newtopenija bid-deni, jew infezzjoni), kien irakkomandat l-użu ta' G-CSF biex jipprovdi protezzjoni profilattika (eż. is-6 jum sal-15) fiċ-ċikli kollha sussegwenti.

Pazjenti speċjali:

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Ibbażat fuq tagħrif farmakokinetiku b' docetaxel f' doża ta' 100 mg/m² meta mogħti wahdu, il-pazjenti li għandhom livelli għoljin tal-enzimi trasaminażi (ALT u/jew AST) aktar minn 1.5 darbiet tal-ogħla livell tal-firxa normali (ULN) u l-livell tal-enzima alkaline phosphatase aktar minn 2.5 darbiet tal-ULN, id-doża rrakomandata ta' docetaxel hi 75 mg/m² (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Għal dawk il-pazjenti li għandhom livelli tal-bilirubina fid-demem > ULN u/jew l-ALT u l-AST > 3.5 darbiet tal-ULN, assoċjati ma' livelli ta' alkaline phosphatase ta' > 6 darbiet l-ULN, ma jistax jkun irakkomandat tnaqqis fid-doża, u docetaxel m'għandux jintuża sakemm hu strettament indikat. L-użu flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil għall-kura ta' pazjenti b'adenokarcinoma tal-istonku, l-istudju importanti hafna eskluđu pazjenti b'ALT u/jew AST > 1.5 x ULN, assoċjati ma' alkaline phosphatase ta' > 2.5 x ULN, u bilirubina > 1 x ULN; għal dawn il-pazjenti, tnaqqis fid-doži ma jistgħux ikunu rrakomandati u docetaxel m'għandux jintuża, sakemm hu strettament indikat. M'hemmx data f' pazjenti b'indeboliment tal-fwied kkurati b' docetaxel flimkien mal-indikazzjonijiet l-oħra.

Popolazzjoni pedjatrika

Fit-tfal mill-età ta' xgħar sa taħt it-18-il sena, is-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel fil-karcinoma nasofaringjali għadhom ma ġewx stabbiliti.

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

Anzjani

M'hemmx istruzzjonijiet 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, hu rrakkomandat li l-ewwel doża ta' capecitabine titnaqqas għal 75% (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' capecitabine).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Docetaxel ma jistax jintuża f'pazjenti fejn il-livell bażiku tan-numru taċ-ċelluli newtrofiliċi fid-demm hu $< 1,500$ ċelluli/mm³.

Docetaxel ma jistax jintuża f'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 jintużaw flimkien ma' docetaxel.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Għal kanċer tas-sider u dak tal-pulmun li mhux ta' ċelluli żgħar, trid tinghata l-premedikazzjoni li tikkonsisti f'kortikosteroid orali, bħal dexamethasone 16 mg kuljum (eż. 8 mg BID) għal 3 ijiem, mibdi jum qabel ma jinghata docetaxel, sakemm mhux kontra-indikat. Dan jista' jnaqqas l-inċidenza u s-severità taż-żamma ta' fluwidu fil-gisem kif ukoll is-severità ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Għal kanċer tal-prostata, il-premedikazzjoni hi t-tehid orali ta' dexamethasone ta' 8 mg, 12-il siegħa, 3 sığħat u siegħa qabel l-infuzjoni ta' docetaxel (ara sezzjoni 4.2).

Ematologija

In-newtropenija hi l-aktar reazzjoni avversa u komuni ta' docetaxel. In-nadir taċ-ċelluli newtrofiliċi sehħew f'medjan ta' 7t ijiem, iżda dan l-intervall jaf ikun iqsar f'dawk il-pazjenti li kienu diġà kkurati b'doża qawwija qabel. Monitoraġġ frekwenti permezz tal-ghadd shih taċ-ċelluli tad-demm hu xieraq li jsir fil-pazjenti kollha li qed jirċievu docetaxel. Il-pazjenti għandhom jergħu jk unu kkurati mill-ġdid b'docetaxel meta ċ-ċelluli newtrofili jidupraw biex jilhqun livell ta' $\geq 1,500$ ċelluli/mm³ (ara sezzjoni 4.2).

F'każi ta' newtropenija 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-tehid ta' miżuri sintomatiċi adattati hu rrakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

F'pazjenti kkurati b'docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (TCF), in-newtropenija bid-deni jew in-newtropenija assoċjata ma' infezzjoni sehħew f'rati aktar baxxi f'pazjenti li ngħataw il-profilassi b'G-CSF. Il-pazjenti kkurati b'TCF għandhom jingħataw il-profilassi b'G-CSF biex jonqos ir-riskju tan-newtropenija kkumplikata (newtropenija bid-deni, newtropenija fit-tul jew in-newtropenija assoċjata ma' infezzjoni). Il-pazjenti li qed jiehdu TCF għandhom ikunu immonitorjati mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

F'pazjenti kkurati b'docetaxel flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide (TAC), ir-rati ta' newtropenja bid-deni u/jew infezzjoni newtropenika kienu inqas fil-pazjenti li rċewew 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' newtropenja kkumplikata (newtropenja bid-deni, newtropenja fit-tul jew infezzjoni newtropenika). Pazjenti li qed jirċievu t-TAC għandhom jiġu mharsa mill-viċin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Il-pazjenti għandhom ikunu osservati mill-qrib għal reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva speċjalment waqt l-ewwel u t-tieni infuzjoni. Ir-reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jistgħu jseħħu ftit minuti wara l-bidu tal-infuzjoni ta' docetaxel, għalhekk, faċilitajiet għall-kura tal-pressjoni baxxa u l-ispażmu tal-bronki jridu jkunu disponibbli. Jekk ikun hemm reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, sintomi

minuri bhal fwawar jew reazzjonijiet lokalizzati fil-ġilda, ma jirrikjedux l-interruzzjoni tat-terapija. Madankollu, reazzjonijiet severi bhal pressjoni baxxa u severa tad-demm, spażmu tal-bronki jew raxx/hmura ġeneralizzat/a jirrikjedu l-waqfien minnufih ta' docetaxel u li tinghata terapija adattata. Il-pazjenti li żviluppaw reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva severi m'għandhomx jerggħu' jinghataw docetaxel.

Reazzjonijiet fil-ġilda

Kien osservati hmura lokalizzata tal-ġilda fl-estremijiet (il-pali tal-idejn u tas-saqajn) flimkien ma' nefha, li rriżultaw fi tqaxxir tal-ġilda. Sintomi severi bhal msiemer fil-ġilda segwiti b'deskwamazzjoni li jwasslu għall-interuzzjoni jew il-waqfien tal-kura b'docetaxel kienu rrappurtati (ara sezzjoni 4.2).

Iż-żamma ta' fluwidu

Pazjenti li għandhom żamma severa ta' fluwidu bhal effużjoni fil-kavità tal-plewra, effużjoni fil-perikardju u l-axxite, għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

F'pazjenti ikkurati b'docetaxel waħdu b'doża ta' 100 mg/m², u li għandhom livelli tal-enzimi transaminase (l-ALT u/jew l-AST) fis-serum aktar minn 1.5 darbiet l-ULN, flimkien ma' livelli tal-enzima alkaline phosphatase fis-serum aktar minn 2.5 darbiet l-ULN, għandhom riskju akbar li jiżviluppaw reazzjonijiet avversi u severi, bhal mewt ta' natura tossika inkluża s-sepsis, emorraġija gastrointestinali li tista' tkun fatali, newtropenija bid-deni, infezzjonijiet, tromboċitopenija, stomatite, u astenja. Għalhekk, id-doża rrakomandata ta' docetaxel f'dawk il-pazjenti li għandhom livelli għolja fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied (LFTs) hi 75 mg/m² u l-LFTs idu jittiehdu fil-bidu u qabel kull ciklu ta' kura (ara sezzjoni 4.2).

Għal dawk il-pazjenti li għandhom livelli ta' bilirubina fis-serum > ULN u/jew l-ALT u l-AST > 3.5 darbiet mill-ULN, flimkien ma' livelli ta' alkaline phosphatase fis-serum tad-demm ta' > 6 darbiet 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 għall-kura ta' pazjenti li kellhom adenokarċinoma tal-istonku, l-istudju importanti hafna eskluđa pazjenti b'ALT u/jew AST > 1.5 x ULN assoċjat ma' alkaline phosphatase ta' > 2.5 x ULN, u bilirubina ta' > 1 x ULN; għal dawn il-pazjenti ma jistax ikun irrakkomandat tnaqqis fid-doża u docetaxel m'għandux jintuża sakemm mhux strettament indikat. M'hemmx data f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied kkurati b'docetaxel flimkien ma' sustanza(i) ohra(ohrajn) fl-indikazzjonijiet l-ohra.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

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

Sistema nervuża

L-iżvilupp ta' newrotossicità severa periferali 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-kimoterapija li fiha anthracycline (doxorubicin jew epirubicin). Din tista' tkun moderata sa severa u kienet assoċjata mal-mewt (ara sezzjoni 4.8).

Meta jkun xieraq li pazjenti jieħdu l-kura ta' docetaxel flimkien ma' trastuzumab, għandha tkun assessjata l-linja bażi tal-funzjoni tal-qalb. Il-funzjoni kardijaka għandha tkun immonitorjata wkoll waqt il-kura (eż. kull tliet xhur) biex tgħin halli l-pazjenti li jistgħu jiżviluppaw problemi fil-funzjoni tal-qalb ikunu identifikati. Għal aktar dettalji ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' trastuzumab.

Ohrain

Mizuri kontraċettivi għandhom jittiehdu kemm min-nisa kif ukoll mill-irgiel waqt il-kura, u għall-irgiel sa mill-inqas 6 xhur wara l-waqfien tat-terapija (ara sezzjoni 4.6).

Mizuri ohra ta' kawtela fl-użu tal-kura addizzjonali tal-kanċer tas-sider

Newtropsenija komplikata

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

Reazzjonijiet gastrointestinali

Sintomi bħal uġiġħ ta' żaqq jew meta tmiss iż-żaqq fil-bidu, deni, dijarea, bin-newtropsenija u mingħajrha, jistgħu jkunu l-ewwel sinjali ta' tossiċità serja gastrointestinali u għandhom ikunu evalwati u kkurati fil-pront.

Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb

Il-pazjenti għandhom ikunu immonitorjati għal sintomi ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb waqt it-terapija u waqt il-perijodu ta' wara l-kura.

Lewkimja

Fil-pazjenti kkurati b'docetaxel, doxorubicin u cyclophosphamide (TAC), ir-riskju li jiżviluppaw myelodysplasia jew lewkimja tat-tip myeloid, fit-tard, jirrikjedi l-immonitorjar ematologiku wara l-kura.

Pazjenti b' 4+ glandoli

Il-benefiċċju mqabbel mar-riskju għal TAC f'pazjenti li għandhom 4+ glandoli ma kienx delinejat sew fl-analizi ta' dak iż-żmien.

Anzjani

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

Minn 333 pazjent kkurati b'docetaxel kull tliet gimgħat fi studju fuq il-kanċer tal-prostata, 209 pazjent kellhom 65 sena jew aktar u 68 pazjent kienu akbar minn 75 sena. F'pazjenti kkurati b'docetaxel kull tliet gimgħat, ir-rata relatata ma' sinjali fid-dwiefer kienet $\geq 10\%$ oghla f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar meta mqabbla ma' dawk iżgħar minn 65 sena. L-inċidenza relatata ma' deni, dijarea, anoreksja u edema periferali li sehhew b'rati $\geq 10\%$ oghla fil-pazjenti li kellhom 75 sena jew aktar kontra dawk iżgħar minn 65 sena.

Fost 300 pazjent (li 221 minnhom kienu fil-fażi III tal-istudju u 79 pazjent fil-fażi II) ikkurati b'docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil fl-istudju fuq il-kanċer tal-istonku, 74 pazjenti kellhom 65 sena jew aktar u 4 pazjenti kellhom 75 sena jew aktar. L-inċidenza ta' avvenimenti avversi u serji kienet oghla fil-pazjenti anzjani meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar. L-inċidenza tal-avvenimenti avversi li jmiss (fil-gradi kollha): telqa, stomatite u infekzjonijiet assoċjati man-newtropsenija, sehhew f'rati ta' $\geq 10\%$ oghla f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar, meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar. Il-pazjenti anzjani kkurati b'TCF għandhom ikunu immonitorjati mill-qrib.

Ethanol

Dan il-prodott mediċinali fih ammonti żgħir ta' ethanol (alkohol), inqas minn 100 mg f'kull doża.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Studji *in vitro* urew li l-metabolizmu ta' docetaxel jista' jkun immodifikat meta jittiehed ma' sustanzi ohrajn li jinduċu, jew jinibixxu, jew huma mmetabolizzati (u, għalhekk, jistgħu jinibixxu l-enzima kompetittivament) minn ċitokrom P450-3A, bħal ciclosporine, terfenadine, ketoconazole, erythromycin u troleandomycin. B'rizultat ta' dan, wiehed għandu joqgħod attent waqt il-kura ta' pazjenti b'dawn il-prodotti mediċinali meta jingħataw ma' docetaxel, minhabba l-potenzjal li jkun hemm interazzjoni sinifikanti.

Docetaxel hu marbut hafna mal-proteina (> 95%). Għalkemm il-possibbiltà ta' interazzjoni *in vivo* ta' docetaxel ma' prodott mediċinali ieħor li jingħata fl-istess hin ma kienitx investigata 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'affetwawx ir-rabta ta' docetaxel mal-proteina; hekk ukoll dexamethasone m'affettax l-effetti fuq ir-rabta ta' Docetaxel mal-proteina. Docetaxel ma kellux effetti fuq ir-rabta ta' digitoxin mal-proteina.

Il farmakokinetika ta' docetaxel, doxorubicin u cyclophosphamide ma kienitx affettwata meta ngħataw flimkien. Data limitata minn studju wieħed mhux ikkontrollat, issuġġerixxa xi interazzjoni bejn docetaxel u carboplatin. Meta carboplatin ingħata ma' docetaxel, it-tnehhija ta' carboplatin kienet madwar 50% oghla mill-istimi irrappurtati qabel għat-terapija b'carboplatin waħdu.

Il farmakokinetika ta' Docetaxel fil-preżenza ta' prednisone kienet studjata f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-prostata. Docetaxel hu mmetabolizzat minn CYP3A4 u l-prednisone hu magħruf li jinduċi CYP3A4. Ma kienx hemm effett statistikament sinifikanti ta' prednisone fuq il-kumpartament farmakokinetiku ta' Docetaxel.

Docetaxel għandu jingħata b'kawtela f'pazjenti li fl-istess hin qegħdin jirċievu inibituri qawwijin ta' CYP3A4 (eż. inibituri ta' protease bħal ritonavir, mediċini antifungali tat-tip azole bħal ketoconazole jew itraconazole). Studju ta' interazzjoni bejn il-mediċini magħmul f'pazjenti li qegħdin jirċievu ketoconazole u docetaxel wera li t-tnehhija ta' docetaxel tnaqqset b'inhofs minhabba ketoconazole u dan probabbilmment għaliex il-metaboliżmu ta' docetaxel jinvolveja CYP3A4 bħala l-mezz ewlieni (waħdieni) ta' metaboliżmu. It-tollerabilità ta' docetaxel tista' tonqos anki b'dożi baxxi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni:

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal u li qegħdin jirċievu docetaxel għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħroġu tqal, u biex jinformaw lit-tabib kuranti tagħhom immedjatament jekk dan iseħh.

Għandu jintuza metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul il-kura.

Fi studji mhux kliniċi, docetaxel kellu effetti ġenotossici u jista' jibdel il-fertilità fl-irġiel (ara sezzjoni 5.3).

Għalhekk, irġiel li jkunu qed jiġu kkurati b' docetaxel għandhom jingħataw parir biex ma jnisslux tfal waqt u sa 6 xhur wara l-kura, u biex jieħdu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma qabel il-kura.

Treddigh:

Docetaxel hu sustanza lipofilika iżda mhux magħruf jekk joħroġ għal ġol-halib tal-mara. Minhabba dan, peress li jeżisti l-potenzjal li jista' jkun hemm effetti mhux mixtieqa fit-trabi li jkunu qed jerdghu, it-treddigh għandu jitwaqqaf waqt iż-żmien tat-terapija b' docetaxel.

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.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

- 1312 u 121 pazjent li ħadu 100 mg/m² u 75 mg/m² ta' docetaxel bħala mediċina ewlenija, rispettivament.
- 258 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' doxorubicin.
- 406 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' cisplatin.
- 92 pazjent kkurati b' docetaxel flimkien ma' trastuzumab.
- 255 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' capecitabine.
- 332 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' prednisone jew prednisolone (effetti avversi klinikament importanti relatati mal-kura huma rrapportati).
- 1276 pazjent (744 u 532 f' TAX 316 u GEICAM 9805 rispettivament) li ħadu docetaxel flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrapportati).
- 300 pazjent b' adenokarcinoma tal-istonku (221 pazjent fil-fażi III tal-istudju u 79 pazjent fil-fażi II), li ħadu docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (effetti avversi klinikament importanti relatati mal-kura huma rrapportati).
- 174 u 251 pazjent b' kanċer tar-ras u tal-ghonq li ħadu docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (effetti avversi klinikament importanti relatati mal-kura huma rrapportati).

Dawn ir-reazzjonijiet kienu deskritti bl-użu ta' NCI Kriterji ta' Tossiċità Komuni (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), il-COSTART u t-termini MedDRA. Il-frekwenzi huma hekk: 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 tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati komuni ta' docetaxel innifsu huma: newtopenija (li kienet reversibbli u mhux kumulattiva: il-jum median biex jintlahaq in-nadir kien ta' 7t ijiem u ż-żmien medju ta' dewmien tan-newtopenija severa (< 500 ċelluli/mm³) kien ta' 7t ijiem), anemija, alopeċja, dardir, rimettar, stomatite, dijarea u astenja. Is-severità tal-avvenimenti avversi ta' docetaxel tista' tiżdied meta docetaxel jingħata flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra.

Meta jintuża flimkien ma' trastuzumab, l-avvenimenti avversi (il-grad kollha) irrappurtati f' $> 10\%$ qed jintwerew hawn taħt. Kien hemm zieda fl-inċidenza ta' SAEs (40% kontra 31%) u Grad 4 AEs (34% kontra 23%) fil-parti tal-istudju dwar dawk li ħadu ż-żewġ sustanzi meta mqabbla ma' dawk li ħadu docetaxel waħdu.

Meta jintuża flimkien ma' capecitabine, l-effetti mhux mixtieqa l-aktar komuni assoċjati mal-kura ($\geq 5\%$) irrappurtati fil-fażi III tal-istudju fil-pazjenti li kellhom kanċer tas-sider, meta l-kura b' anthracycline ma tkunx imexxiet, qed jintwerew hawn taħt (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' capecitabine).

Ir-reazzjonijiet avversi li jmiss huma ikkaġunati ta' spiss b' docetaxel

Disturbi fis-sistema immuni

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ġeneralment seħħew fi żmien ftit minuti mill-bidu tal-infuzjoni ta' docetaxel u kienu normalment minn ħfief sa moderati. L-iktar sintomi li kienu rrapportati b' mod frekwenti kienu fwawar, raxx bi jew mingħajr ħakk, dwejjaq fis-sider, uġiġħ fid-dahar, qtugħ ta' nifs u deni jew tertir ta' bard.

Reazzjonijiet severi kienu kkaratterizzati minn pressjoni baxxa u/jew bronkospazmu jew raxx/eritema

ġeneralizzati (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi fis-sistema nervuża

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

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

Reazzjonijiet tal-ġilda reversibbli kienu innotati u kienu ġeneralment meqjusa bħala ħfief sa moderati. Ir-reazzjonijiet kienu kkaratterizzati minn raxxijiet, li jinkludu msiemer fil-ġilda lokalizzati prinċipalment fis-saqajn u l-idejn (u li jinkludi is-sindrome severa tal-Id u s-Sieq), iżda ukoll fuq id-dirġajn, il-wieċ u t-toraċi, u ta' spiss assoċjati mal-ħakk. L-imsiemer fil-ġilda x'aktarx li tfaċċaw fi żmien ġimgħa wara l-infużjoni ta' docetaxel. Anqas spiss, sintomi qawwija b'hal raxxijiet segwiti minn msiemer tal-ġilda li jitqaxxru kienu nnotati, li rarament wasslu għal interruzzjoni jew waqfien fil-kura ta' docetaxel (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Mard sever tad-dwiefer hu kkaratterizzat minn ipo-jew iperpigmentazzjoni b'xi wġiħ u xi kultant onikolizi.

Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Reazzjonijiet tas-sit tal-infużjoni kienu ġeneralment ħfief u jikkonsistu b'perpigmentazzjoni żejda, infjammazzjoni, ħmura u ġilda xotta, flebite jew nefha u hruq ta' likwidu mill-vina. Iż-żamma tal-fluwidu jinkludi avvenimenti bħan-nefha tal-periferiji u anqas komuni l-effużjoni tal-plewra., tal-perikardju, axxite kif ukoll zieda fil-piż. In-nefha periferali x'aktarx tibda fl-estremitàjiet t'isfel u tista' ssir ġeneralizzata b'zieda fil-piż ta' 3 kg jew aktar. Iż-żamma tal-fluwidu tista' tkun kumulattiva fl-inċidenza u s-severità (ara sezzjoni 4.4).

Docetaxel 100 mg/m² bhala sustanza uzata wahidha:

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet (G3/4:5.7%; li jinkludu sepsis u pnemonja, fatali f' 1.7%)	Infezzjoni assoċjata ma' newtropenija G4 (G3/4:4.6%)	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 76.4%) Anemija (G3/4: 8.9%); Newtropenja bid-deni	Tromboċitopenija (G4: 0.2%)	
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva (G3/4: 5.3%)		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:	Anoreksja		
Disturbi fis-sistema nervuza	Newropatija periferali tas-sensazzjoni (G3: 4.1%); Newropatija periferali tal-movimenti (G3/4: 4%); Disgewżja(severa: 0.07%)		
Disturbi fil-qalb		Aritmija (G3/4:0.7%)	Insuffiċjenza kardijaka
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa; Pressjoni għolja; Emorragija	
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Dispneja (severa: 2.7%)		
Disturbi gastrointestinali	Stomatite (G3/4: 5.3%); Dijarea (G3/4: 4%); Tqalligh (G3/4: 4%); Rimettar (G3/4: 3%)	Stitikezza (severa: 0.2%); Ugħigh ta' zaqq (severa: 1%); Emorragija gastro-intestinali (severa: 0.3%)	
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda	Alopeċja; Reazzjonijiet tal-gilda (G3/4: 5.9%); Mard tad-dwiefer (severa: 2.6%)		
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue	Majalgja (severa 1.4%)	Artralġja	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Żamma tal-fluwidu (severa: 6.5%); Astenja (severa: 11.2%); Uġiġh	Reazzjoni fis-sit tal-infuzjoni; Uġiġh fis-sider, mhux dak tal-qalb (severa: 0.4%)	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda tal-bilirubina fid-demm (< 5%); G3/4 Żieda ta' alkaline phosphatase fid-demm (< 4%); G3/4 Żieda fl-AST (< 3%); G3/4 Żieda fl-ALT (< 2%)	

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

Rari: avvenimenti emorraġiċi assoċjati ma' grad 3/4 ta' tromboċitopenija

Disturbi fis-sistema nervuża

Data ta' riversibbiltà hi disponibbli f'35.3% tal-pazjenti li żviluppaw newrotossicità wara l-kura b'docetaxel wahdu f'doża ta' 100 mg/m². Il-avvenimenti ta' insemija kienu riversibbli wahedhom fi żmien 3 xhur.

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

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

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata

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

Docetaxel 75 mg/m² bħala sustanza użata waħidha:

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet avversi komuni
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%)	Newtropenja bid-deni
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (mhux severa)
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali tas-sensazzjoni (G3/4: 0.8%)	Newropatija periferali tal-movimenti (G3/4: 2.5%)
Disturbi fil-qalb		Arritmija (mhux severa)
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa
Disturbi gastrointestinali	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' taħt il-ġilda	Alopeċja; Reazzjonijiet tal-ġilda (G3/4: 0.8%)	Mard tad-dwiefer (sever 0.8%)
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue		Majalgja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja (severa 12.4%); Żamma tal-fluwidu (sever: 0.8%); Ugħigħ	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda tal-bilirubina fid-demem (<2%)

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-demm u tas-sistema limfatika	Newtrogenija (G4:91.7%); Anemija(G3/4: 9.4%); Newtrogenija bid-deni; Trombocitopenija (G4: 0.8%)		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3/4: 1.2%)	
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni:		Anoreksja	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali tas-sensazzjoni (G3: 0.4%)	Newropatija periferali tal-movimenti (G3/4: 0.4%)	
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kardijaka; Arritmija (mhux severa)	
Disturbi vaskulari			Pressjoni baxxa
Disturbi gastrointestinali	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 (severa: 0.4%); Reazzjoni tal-ġilda (mhux severa)		
Disturbi muskolu-skelettrali u tal-connective tissue		Majalġja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Astenja (severa: 8.1%); Żamma tal-fluwidu (severa: 1.2%); Uġigh	Reazzjoni fis-sit tal-infuzjoni	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda tal-bilirubina fid-demm (<2.5%); G3/4 Żieda ta' alkaline phosphatase fid-demm (<2.5%)	G3/4 Żieda fl-AST (<1%); G3/4 Żieda fl-ALT (<1%)

Docetaxel 75 mg/m² użat flimkien ma' cisplatin:

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Effetti mhux mixtieqa mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 5.7%)		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 51.5%); Anemija (G3/4: 6.9%); Tromboċitopenija (G4: 0.5%)	Newtropenija bid-deni	
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva (G3/4: 2.5%)		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:	Anoreksja		
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali tas-sensazzjoni (G3: 3.7%); Newropatija periferali tal-movimenti (G3/4: 2%)		
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 0.7%)	Insuffiċjenza kardijaka
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-connective tissue	Majalgja (severa: 0.5%)		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja (severa: 9.9%); Żamma tal-fluwidu (severa: 0.7%); Deni (G3/4: 1.2%)	Reazzjoni fis-sit tal-infuzjoni; Uġigh	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda tal-bilirubina fid-demem (2.1%); G3/4 Żieda fl-ALT (1.3%)	G3/4 Żieda fl-AST (0.5%); G3/4 Żieda ta' alkaline phosphatase fid-demem (0.3%)

Docetaxel 100 mg/m² użat flimkien ma' trastuzumab

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 tal-antibijotiċi) jew newtropsenja bis-sepsis	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:	Anoreksja	
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rqađ	
Disturbi fis-sistema nervuża	Parasteżija; Uġigh ta' ras; Disġewżja; Ipoestesija	
Disturbi fl-ġhajnejn	Żieda fid-dmugh; Konguntivite	
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kardijaka
Disturbi vaskulari	Limfoedema	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Tinfaġar; Uġigh fil-faringi u l-laringi; Faringite tal-parti nażali; Qutugh ta' nifs; Soghla; Tnixxiġa mill-imnieher	
Disturbi gastrointestinali	Tqalligh; Dijarea; Rimettar; Stitikezza; Stomatite; Dispensja; Uġigh 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; Uġigh fl-estremittajiet; Uġigh fl-ġhadam; Uġigh tad-dahar	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Astenja; Edema periferali; Deni; Ghejja; Infjammazzjoni tal-mukoża; Uġigh; Mard bhall-influwenza; Uġigh fis-sider; Rih bid-deni	Letargija
Investigazzjonijiet	Żieda fil-piż	

Disturbi fil-qalb

Insuffiċjenza tal-qalb sintomatika kienet irrappurtata fi 2.2% tal-pazjenti li ħadu Docetaxel flimkien ma' trastuzumab meta mqabbel ma' 0% tal-pazjenti li ngħataw Docetaxel waħdu. Fil-qasam tal-istudji fejn Docetaxel intuża flimkien ma' trastuzumab, 64% kienu ħadu qabel anthracycline bħala terapija addizzjonali, meta mqabbel ma' 55% fil-parti tal-istudju dwar 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 hi 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 tal-ġhađ taċ-ċelluli fid-demem. L-inċidenza tan-newtropsenja bid-deni/tan-newtropsenja bis-sepsis kienet żdiedet ukoll f'pazjenti kkurati b'Herceptin flimkien ma' docetaxel (23% kontra 17% għal pazjenti kkurati b' docetaxel biss).

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		Kandidijazite tal-halq (G3/4: <1%)
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 63%); Anemija (G3/4: 10%)	Tromboċitopenija (G3/4: 3%)
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni:	Anoreksja (G3/4: 1%); Nuqqas t'aptit	Deidratazzjoni (G3/4: 2%);
Disturbi fis-sistema nervuża	Disġewżja (G3/4: < 1%); Parasteżija (G3/4: < 1%)	Sturdament; Uġigh ta' ras (G3/4: < 1%); Newropatija periferali
Disturbi fl-ghajnejn	Żieda fid-dmugh	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Uġigh fil-faringi u l-laringi (G3/4: 2%)	Qtugħ ta' nifs (G3/4: 1%); Soghla (G3/4: < 1%); Tinfagar (G3/4: < 1%)
Disturbi gastrointestinali	Stomatite (G3/4: 18%); Dijarea (G3/4: 14%); Tqalligh (G3/4: 6%); Rimettar (G3/4: 4%); Stitikezza (G3/4: 1%); Uġigh ta' żaqq (G3/4: 2%); Dispepsja	Uġigh fil-parti ta' fuq taż-żaqq; Halq xott
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Is-Sindrome tal-Id u s-Sieq (G3/4: 24%); Alopeċja (G3/4: 6%); Mark tad-dwiefer (G3/4: 2%)	Dermatite; Raxx ahmar (G3/4: < 1%); Bidla fil-kulur tad-dwiefer; onikolizi (G3/4: 1%)
Disturbi muskolu-skelettrali u tal-connective tissue	Majalgja (G3/4: 2%); Artralġja (G3/4: 1%)	Uġigh fl-estremitajiet (G3/4: < 1%); Uġigh tad-dahar (G3/4: 1%);
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Astenja (G3/4: 3%); Deni (G3/4: 1%); Ghejja/indeboliment (G3/4: 5%); Edema periferali (G3/4: 1%);	Letargija; Uġigh
Investigazzjonijiet		Tnaqqis fil-piż; G3/4 Żieda tal-bilirubina fid-demm (9%)

Docetaxel 75 mg/m² użat flimkien ma' prednisone jew prednisolone:

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet (G3/4: 3.3%)	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 32%); Anemija (G3/4: 4.9%)	Trombocitopenija (G3/4: 0.6%); Newtropenija 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 periferali tas-sensazzjoni (G3/4: 1.2%); Disġewżja (G3/4: 0%)	Newropatija periferali tal-movimenti (G3/4: 0%)
Disturbi fl-ghajnejn		Żieda fid-dmugħ (G3/4: 0.6%)
Disturbi fil-qalb		Tnaqqis fil-funzjoni ventrikulari kardijaka tax-xellug (G3/4: 0.3%)
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		Tinfagar (G3/4: 0%); Dispneja (G3/4: 0.6%); Sogħla (G3/4: 0%)
Disturbi gastrointestinali	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 fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (mhux sever)	Raxx esfoljattiv (G3/4: 0.3%)
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue		Artralġja (G3/4: 0.3%); Majalġja (G3/4: 0.3%)
Mard ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Gheja (G3/4: 3.9%); Żamma tal-fluwidu (severa: 0.6%)	

Terapija miżjuda b'docetaxel 75 mg/m² użat flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide f'pazjenti b'kanċer tas-sider li nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider (TAX 316) u li ma nfirixx filglandoli limfatiċi tas-sider (GEICAM 9805) – tagħrif miġbur

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 2.4%); Infezzjoni assoċjata mannewtropenija (G3/4: 2.7%)		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija (G3/4: 3%); Newtropenija (G3/4: 59.2%); Tromboċitopenija (G3/4: 1.6%); Newtropenija bid-deni (G3/4: NA)		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3/4: 0.6%)	
Disturbi fil-metaboliżmu 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%) Newrotossiċità (G3/4: 0%) Heċċ ta' nġhas (G3/4: 0%)
Disturbi fl-ġajnejn	Konguntivite (G3/4: < 0.1%)	Żieda fid-dmugh (G3/4: 0.1%)	
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, toraċiċi u medjastinali		Sogħla (G3/4: 0%)	
Disturbi gastro-intestinali	Qqalligh (G3/4: 5.0%); Stomatite (G3/4: 6.0%); Rimettar (G3/4: 4.2%); Dijarea (G3/4: 3.4%); Stitikezza (G3/4: 0.5%)	Ugħigh addominali (G3/4: 0.4%)	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja (G3/4: <0.1%); Mard fil-ġilda (G3/4: 0.6%); Mard tad-dwiefer (G3/4: 0.4%)		
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue	Majalġja (G3/4: 0.7%); Artralġja (G3/4: 0.2%)		

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Amenorreja (G3/4: NA)		
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Astenja (G3/4: 10.0%); Pyrexia (G3/4: NA); Edima periferika (G3/4: 0.2%)		
Investigazzjonijiet		Żieda fil-piż (G3/4: 0 %); Tnaqqis fil-piż (G3/4: 0.2 %)	

Disturbi fis-sistema nervuża:

In-newropatija periferika tas-sensazzjoni kienet ghadha innotata matul il-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament fi 12-il pazjent minn 83 pazjent b'newropatija periferika tas-sensazzjoni u kienet hemm fit-tmiem tal-kimoterapija.

Disturbi fil-qalb:

L-insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (CHF) giet irrapportata fi 18-il pazjent minn 1276 pazjent waqt il-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament. Fl-istudju li kellu l-pazjenti fejn il-kanċer kien infirex fil-glandoli limfatiċi tas-sider (TAX 316), pazjent wiehed f'kull ferġha ta' trattament miet kawża ta' insuffiċjenza tal-qalb.

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

L-alopeċja kienet ghadha hemm matul il-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament f'25 pazjent minn 736 pazjent bl-alopeċja fit-tmiem tal-kimoterapija.

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:

L-amenorreja kienet ghadha hemm matul il-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament f'140 pazjent minn 251 pazjent b'amenorreja fit-tmiem tal-kimoterapija.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata:

L-edima periferika kienet ghadha hemm matul il-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament fi 18-il pazjent minn 112 pazjent bl-edima periferika fit-tmiem tal-kimoterapija fl-istudju TAX 316, waqt li l-edima limfatika giet osservata li kienet ghadha hemm f'4 pazjenti mill-5 pazjenti li kellhom l-edima limfatika fit-tmiem il-kimoterapija fl-istudju GEICAM 9805.

Sindrome ta' Lewkimja akuta/Majilodisplastik.

Fi żmien medjan ta' 77 xahar waqt il-perijodu ta' osservazzjoni wara t-trattament, lewkimja akuta seħhet f'pazjent 1 minn 532 pazjent (0.2 %) li rċewew docetaxel, doxorubicin u cyclophosphamide fl-istudju GEICAM 9805. Ebda każ ma gie rrapportat f'pazjenti li rċewew fluorouracil, doxorubicin u cyclophosphamide. Fiż-żewġ gruppi ta' kura, ebda pazjent ma gie ddijanostikat bis-sindrome majilodisplastik.

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

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

	Minghajr 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)

Docetaxel 75 mg/ m² użat flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil għal kanċer tat-tip adenokarċinoma tal-istonku:

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni newtrogenika; 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%).	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:	Anoreksja (G3/4: 11.7%).	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali tas-sensazzjoni (G3/4: 8.7%)	Sturdament (G3/4: 2.3%); Newropatija periferali tal-movimenti (G3/4: 1.3%)
Disturbi fl-għajnejn		Żieda fid-dmugh (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 gastrointestinali	Dijarea (G3/4: 19.7%); Tqalligh (G3/4: 16%); Stomatite (G3/4: 23.7%); Rimettar (G3/4: 14.3%)	Stitikezza (G3/4: 1.0 %); Ugigh gastrointestinali (G3/4: 1.0%); Esofagite/disfagja/odinofagja (G3/4: 0.7%)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja (G3/4: 4.0%)	Raxx bil-hakk (G3/4: 0.7%); Mard tad-dwiefer (G3/4: 0.7%); Esfoljazzjoni tal-ġilda (G3/4: 0%)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letargija (G3/4: 19.0%); Deni (G3/4: 2.3%); Żamma tal-fluwidu (severa/li tpoġġi l-hajja f'periklu: 1%)	

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Newtrogenja bid-deni u infezzjonijiet assoċjati man-newtrogenja sehhew, rispettivament, f'17.2% u 13.5% tal-pazjenti, u dan irrispettivament jekk intużax G-CSF. G-CSF kien użat għall-profilassi sekondarja f'19.3% tal-pazjenti (10.7% taċ-ċikli). Newtrogenja bid-deni u infezzjonijiet assoċjati man-newtrogenja sehhew,

rispettivamente, fi 12.1% u 3.4% tal-pazjenti, meta dawn irċivew 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).

Docetaxel 75 mg/m² użat flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (għal kanċer tar-ras u tal-ghonq)

- Kimoterapija Induttiva segwita bir-radjuoterapija (TAX 323)

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 newtropa		
Neoplazmi beninni, malinni u mhux specifici (li jinkludu ċisti u polipi)		Ugħ minhabba l-kanċer (G3/4: 0.6%)	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropa (G3/4: 76.3%); Anemija (G3/4: 9.2%); Tromboċitopenija (G3/4: 5.2%)	Newtropa bid-deni	
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (mhux severa)	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:	Anoreksja (G3/4: 0.6%)		
Disturbi fis-sistema nervuża	Disgewżja/Parosmja; Newropatija periferali tas-sensazzjoni (G3/4: 0.6%)	Sturdament	
Disturbi fil-ghajnejn		Żieda fid-dmugh; Konguntivite	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Nuqqas ta' smigh	
Disturbi fil-qalb		Iskemija mijokardijaka (G3/4: 1.7%)	Arritmija (G3/4: 0.6%)
Disturbi vaskulari		Disturb fil-vini (G3/4: 0.6%)	
Disturbi gastrointestinali	Tqalligh (G3/4: 0.6%); Stomatite (G3/4: 4.0%); Dijarea (G3/4: 2.9%); Rimettar (G3/4: 0.6%)	Stitikezza; Esofagite/disfaġja/odinofaġja (G3/4: 0.6%); Ugħ addominali; Dispepsja; Emorraġija gastrointestinali (G3/4: 0.6%)	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja (G3/4: 10.9%)	Raxx bil-hakk; Ġilda xotta; Ġilda títqaxxar (G3/4: 0.6%)	
Disturbi muskolu-skelettrali u tal-connective tissue		Majalgja (G3/4: 0.6%)	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letargija (G3/4: 3.4%); Deni (G3/4: 0.6%); Żamma tal-fluwidu; Edema		
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 newtrogenika	
Neoplazmi beninni, malinni u mhux specifici (li jinkludu ċisti u polipi)		Ugħigh minhabba l-kanċer (G3/4: 1.2%)	
Disturbi tad-demem 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	Disġewżja /Parosmja (G3/4: 0.4%); Newropatija periferali tas-sensazzjoni (G3/4: 1.2%)	Sturdament (G3/4: 2.0%) Newropatija periferali tal-movimenti (G3/4: 0.4%)	
Disturbi fl-ghajnejn		Żieda fid-dmugh;	Konguntivite
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Nuqqas ta' smigh (G3/4: 1.2%);		
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 2.0%)	Insuffiċjenza mijokardjali
Disturbi vaskulari			Disturb 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%); Ugħigh gastrointestinali (G3/4: 1.2%); Emorragija gastrointestinali (G3/4: 0.4%)	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja (G3/4: 4.0%); Raxx bil-hakk;	Ġilda xotta; Deskwamazzjoni tal-ġilda	
Disturbi muskolu-skelettrali u tal-connective tissue		Majalgja (G3/4: 0.4%)	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letarġija (G3/4: 4.0%); Deni (G3/4: 3.6%); Żamma tal-fluwidu (G3/4: 1.2%); Edema (G3/4: 1.2%)		
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-piż		Żieda fil-piż

L-esperjenza wara li tpoġġa fis-suq

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

Każijiet rari hafna ta' lewkimja majelojde akuta u sindrome majelodisplastiku kienu rrapportati b'rabta ma' docetaxel meta jintuża flimkien ma' sustanzi oħrajn tal-kimoterapija u/jew radjuterapija.

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

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

Disturbi fis-sistema immuni

Xi każijiet rari ta' xokk anafilattiku, xi wħud minnhom fatali, ġew irrapportati.

Disturbi fis-sistema nervuża

Każijiet rari ta' aċċessjonijiet jew telf temporanju mis-sensizzazzjoni innotat fl-ghoti ta' docetaxel. Dawn ir-reazzjonijiet tfaċċaw xi kultant waqt l-infużjoni tal-prodott mediċinali.

Disturbi fl-ghajnejn

Każijiet rari hafna ta' disturbi viżivi li jghaddu (lehhiet, dawl ileħħ u skotomata) li tipikament seħħew waqt l-infużjoni tal-prodott mediċinali, u assoċjati flimkien ma' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, kienu rrapportati. Dawn kienu reversibbli hekk kif twaqqfet l-infużjoni. Każijiet rari ta' dmugh b'konguntivite jew mingħajrha, bħal każijiet ta' imblukkar tal-pajp tad-dmugh, li jqattar fl-imnieher, u b'hekk irriżulta f'dmugh eċċessiv, kienu rarament irrapportati.

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

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

Disturbi fil-qalb

Każijiet rari ta' infart mijokardijaku kienu rrapportati.

Disturbi vaskulari

Avvenimenti tromboemboliċi venużi kienu rrapportati b'mod rari.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Acute respiratory distress syndrome, pulmonite tal-interstizzjum u fibrozi tal-pulmuni kienu rarament irrapportati. Każijiet rari ta' pnemonite dovut għar-radjażzjoni ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jieħdu fl-istess hin ir-radjuterapija.

Disturbi gastrointestinali

Okkorrenzi rari ta' deidrazzjoni bħala konsegwenza ta' avvenimenti gastrointestinali, perforament gastro-intestinali, kolite iskemika, kolite u enterokolite newtrogenika kienu rrapportati. Każijiet rari ta' ileus u ostruzzjoni tal-imsaren ġew irrapportati.

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Każijiet rari hafna ta' epatite, xi kultant fatali, primarjament f'pazjenti b'disturbi fil-fwied li kien

jeżistu minn qabel, kienu rrappurtati.

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

Każijiet rari ħafna ta' lupus erythematosus tal-ġilda u nfafet kbar bħal erythema multiforme, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, u toxic epidermal necrolysis, kienu ġew irrappurtati b' docetaxel. F'xi każijiet, fatturi fl-istess hin setghu taw kontribut għall-iżvilupp ta' dawn l-effetti.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Recall phenomena tar-radjazzjoni kienu rarament irrappurtati.

Iż-żamma tal-fluwidu ma kienx akkompanjat ma' avvenimenti akuti ta' oliguriya jew pressjoni baxxa tad-demm. Id-deidrazzjoni u l-edema pulmonari kienu rarament irrappurtati.

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 tal-organi vitali għandha tkun immonitorjata. F'każijiet ta' dożaġġ eċċessiv, l-avvenimenti avversi jistgħu jiġu mistennija li jmorru għall-agħar. Il-kumplikazzjonijiet primarji u antiċipati ta' doża eċċessiva jikkonsistu fi trazzin tal-mudullun tal-għadam, newrotossicità periferali u infjammazzjoni tal-mukoża. Il-pazjenti għandhom jingħataw il-G-CSF terapewtikament mill-aktar fis possibbli wara li tkun skoperta li nġatat doża eċċessiva. Miżuri oħra sintomatiċi u xierqa għandhom jittiehdu, skont kif inhu meħtieġ.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Taxanes, Kodiċi ATC: L01CD 02

Dejta qabel l-użu kliniku

Docetaxel hu sustanza li tintuża kontra t-tumuri, li jaħdem billi jipromwovi s-sintesi tat-tubulin f'mikrotubuli stabbli u jinibixxi l-ismanellament tagħhom, u b'hekk, iġib 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 kumplessa tal-mikrotubuli fiċ-ċelluli. Il-mikrotubuli huma essenzjali għall-funzjoni mitotika vitali u għall-funzjoni ċellulari ta' bejn il-fażijiet.

Docetaxel instab li hu ċitotossiku *in vitro* għal-linji ċellulari ta' tumuri li huma derivati mill-ġrieden u l-bniedem, u kontra ċelluli umani meħudin minn tumuri hekk kif dawn ikunu tnehhew, fi studji klonogeniċi fil-laboratorju. Docetaxel jinstab f'livelli għoljin fiċ-ċelluli fejn idum għal tul ta' żmien. Barra minn hekk, docetaxel instab li hu attiv fuq xi linji ċellulari, iżda mhux kollha, billi jżid il-produzzjoni tal-glikoproteina p, li s-sintesi tagħha tinsab miktuba fuq il-ġene li tiddetermina r-reżistenza għal sustanzi multipli. *In vivo*, docetaxel jaħdem indipendentement mill-iskeda ta' kif jingħata u għandu firxa wiesgħa ta' attività fuq it-tumuri esperimentali, kontra tumuri mlaqqmin u avanzati derivati mill-ġrieden u mill-bniedem.

Taghrif kliniku

Il-kanċer tas-sider

Docetaxel użat flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide: terapija addizzjonali

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

Id-data minn studju b'ċentri multipli, fejn kemm il-pazjenti kif ukoll l-investigaturi kienu jafu x'mediċini qed jintużaw, u l-pazjenti tqassmu minghajr għażla, isahhu l-użu ta' docetaxel għall-kura addizzjonali f'pazjenti li għandhom kanċer tas-sider li nfirex fil-glandoli limfatiċi u li hu operabbli b'KPS ta' $\geq 80\%$, minn 18 sa 70 sena fl-età. Wara t-tqassim tal-pazjenti skont in-numru ta' glandoli limfatiċi affettwati (1-3, 4+), 1491 pazjent kienu mqassma minghajr għażla biex jirċievu jew docetaxel 75 mg/m^2 siegħa wara doxorubicin 50 mg/m^2 u cyclophosphamide 500 mg/m^2 (il-parti tal-istudju dwar TAC), jew doxorubicin 50 mg/m^2 segwit minn fluorouracil 500 mg/m^2 u cyclophosphamide 500 mg/m^2 (il-parti tal-istudju dwar FAC). Iz-żewġ gruppi ngħataw il-kura darba kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli. Docetaxel kien ingħata bħala infużjoni ta' siegħa, waqt li l-prodotti mediċinali l-oħra ngħataw bħala bolus fil-vini fl-ewwel jum. G-CSF kien ingħata bħala profilassi sekondarja lill-pazjenti li żviluppaw newtopenija kumplikata (newtopenija bid-deni, newtopenija fit-tul jew infezzjoni). Il-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar TAC irċiew profilassi bl-antibijotiku ciprofloxacin 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 riċetturi pożittivi għal estrogen u/jew progesterone ingħataw tamoxifen 20 mg kuljum sa 5 snin. Ir-radjuoterapija addizzjonali kienet preskritta skont il-prattiċi awtorevoli fiċ-ċentri li pparteċipaw fl-istudju u dan ingħata lil 69% tal-pazjenti li hađu TAC u 72% tal-pazjenti li hađu FAC. Sadattant, analizi nħadmet fuq perijodu medjan ta' 55 xahar. Is-sopravivenza ikkaratterizzata minn nuqqas tal-marda kienet b'mod sinifikattiv itwal fil-parti tal-istudju dwar TAC meta kienet imqabbla mal-parti tal-istudju dwar FAC. L-inċidenza tar-rikaduta hekk kif għaddew 5 snin naqqset fil-pazjenti li rċiew TAC meta mqabbel ma' daww li rċiew FAC (25% kontra 32%, rispettivament) li tfisser riskju assolut imnaqqas b'7% ($p=0.001$). Sopravivenza totali wara 5 snin kienet kibra b'mod sinifikattiv b'TAC meta mqabbla ma' FAC (87% kontra 81% rispettivament) li tfisser riskju assolut tal-mewt imnaqqas b'6% ($p=0.008$). Il-parti tal-istudju dwar il-pazjenti li hađu TAC imqassam fi gruppi żgħar, skont fatturi pronostiċi magħguri, definiti prospettivament, kien analizzat:

Il-grupp tal-pazjenti	Numru ta' pazjenti	Sopravivenza minghajr Mard			Sopravivenza totali		
		Il-proporzjo n tar-riskju*	95% CI	p =	Il-proporzjo n tar-riskju*	95% CI	p =
Numru ta' glandoli pożittivi							
Total	745	0.72	0.59-0.88	0.001	0.70	0.53-0.91	0.008
1-3	467	0.61	0.46-0.82	0.0009	0.45	0.29-0.70	0.0002
4+	278	0.83	0.63-1.08	0.17	0.94	0.66-1.33	0.72

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

L-effett siewi ta' TAC ma giex ippruvat f'pazjenti li kellhom 4 jew aktar glandoli limfatiċi pożittivi (37% tal-popolazzjoni studjata) fl-istudju propriu tal-analizi. L-effett jidher li hu anqas immarkat f'pazjenti li għandhom 1-3 glandoli pożittivi. Il-proporzjon bejn il-benefiċċju u r-riskju ma ntweriex kompletament fil-pazjenti li kellhom 4 jew aktar glandoli pożittivi f'dan l-istudju tal-analizi.

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, isahhah 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 magħzula 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 istologiku/nukleari (grad 2 sa 3) u/jew età <35 years). Iz-żewġ skedi ta' dożaġġ ġew mogħtija darba kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli. Docetaxel ġie mogħti bħala infużjoni ta' siegħa, il-mediċini 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 magħzula 230 pazjent. L-inċidenza ta' newtropa ta' Grad 4, newtropa biddeni u infezzjoni newtropa nqas fil-pazjenti li rċewew il-prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF (ara sezzjoni 4.8). Fiz-żewġ ferġat, wara l-aħħar ċiklu ta' kimoterapija, il-pazjenti b'tumuri RE+ u/jew RP+ irċewew tamoxifen 20 mg darba kuljum għal 5 snin. Ġiet miżjuda t-terapija ta' radjazzjoni skont il-linji gwida li kien hemm fl-istituzzjonijiet li hađu parti fl-istudju u ġiet mogħtija lis-57.3% tal-pazjenti li rċewew it-TAC u lill-51.2% tal-pazjenti li rċewew il-FAC.

Iż-żmien medjan ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament kien ta' 77 xahar. Ġie muri, b'mod sinifikanti, sopravivenza itwal ta' mingħajr mard fil-fergħa tat-TAC meta mqabbel mal-fergħa tal-FAC. Il-pazjenti kkurati bit-TAC kellhom tnaqqis ta' 32 % fir-riskju ta' rikaduta meta mqabbel ma' dawk ikkurati bil-FAC (proporzjon ta' riskju = 0.68, 95% CI (0.49-0.93), p = 0.01). Is-sopravivenza totali (ST) kienet ukoll itwal fil-fergħa tat-TAC, bil-pazjenti kkurati bit-TAC ikollhom tnaqqis ta' 24 % fir-riskju ta' mewt meta mqabbel ma' dawk tal-FAC (proporzjon ta' riskju = 0.76, 95% CI (0.46-1.26, p = 0.29). Madankollu ma kienx hemm differenza sinifikanti bejn iż-żewġ ferġat fid-distribuzzjoni tas-ST.

Gruppi sekondarji ta' pazjenti kkurati bit-TAC ġew analizzati skont fatturi pronjostiċi ewlenin li ġew stabbiliti b'mod prospettiv (ara t-tabella hawn taht):

Analizi ta' Gruppi Sekondarji-Studju ta' Terapija Mizjuda f'Pazjenti b'Kanċer tas-Sider li ma nfirixx fil-Glandoli Limfatiċi (Analizi 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 snin	260	0.67	0.43-1.05
≥50 snin	279	0.67	0.43-1.05
Kategorija ta' età 2			
<35 snin	42	0.31	0.11-0.89
≥35 snin	497	0.73	0.52-1.01
L-istat tar-riċettur ormonali			
Negattiv	195	0.7	0.45-1.1
Pozittiv	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' minghajr mard meta mqabbel ma' FAC.

Ġew magħmula analizi ta' sħarriġ tas-sottogrupp għas-sopravivenza minghajr 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-valur
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-estrogeni
RP = riċettur tal-progesteron
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

Docetaxe-meta jintuża wahdu

Saru żewġ studji fil-fażi III, ta' għamla imqabbeltiva u magħmula minghajr għażla, fejn kien hemm total ta' 326 sugġetti fejn il-kura oriġinali kien b'sustanzi ċitotossiċi alkylating u 392 oħra li kienu kkurati originarjament b'sustanza anthracycline, b'falliment tal-kura fiż-żewġ gruppi u li t-tnejn kellhom kanċer tas-sider metastatiku. Dawn ingħatalhom docetaxel f'doża u tul ta' żmien rakkomandati, jiġifieri 100 mg/m² kull 3 ġimghat.

F'dawk il-pazjenti li kienu hađu l-kors bis-sustanza alkylating, li falla, docetaxel kien imqabbel ma' doxorubicin (75 mg/m² kull 3 ġimghat). Minghajr ma affettwa ż-żmien totali tas-sopravivenza (għal docetaxel 15-il xahar kontra għal doxorubicin 14-il xahar, p = 0.38), jew iż-żmien sakemm javvanza t-tumur (b'docetaxel 27 ġimgha kontra doxorubicin kien ta' 23 ġimgha, p = 0.54), docetaxel wera rata ta' rispons aktar għolja (52% kontra 37%, p = 0.01) u qassar iż-żmien għar-rispons (12-il ġimgha vs 23 ġimgha, p = 0.007). Tliet pazjenti fuq docetaxel (2%) ma komplewx il-kura minhabba żamma ta' fluwidu, waqt li 15-il pazjent fuq id-doxorubicin (9%) waqqfu l-kura minhabba tossiċità kardijaka (tliet każijiet fatali ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb).

Fil-pazjenti li kienu hadu t-kura b'anthracycline, li kienet falliet, docetaxel kien imqabbel mal-użu ta' mitomycin C u l-vinblastine flimkien (12 mg/m² kull 6 ġimgħat u 6 mg/m² kull 3 ġimgħat). Docetaxel zied ir-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, $p = 0.01$).

Waq tawn iż-żewġ studji fil-fażi III, il-profil-tas-sigurtà ta' docetaxel kien konsistenti mal-profil-tas-sigurtà osservat fil-fażi II tal-istudji (ara sezzjoni 4.8).

Studju fil-fażi III, magħmul f'centri multipli, fejn kemm il-pazjenti kif ukoll l-investigaturi kienu jafu x'mediċini qed jintużaw, u li l-pazjenti tqassmu mingħajr għażla, sar biex il-monoterapija b'docetaxel titqabbel ma' paclitaxel għall-kura ta' kanċer tas-sider avanzat, 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 bħala infużjoni tul siegħa, jew paclitaxel 175 mg/m² bħala infużjoni tul ta' 3 sigħat. Il-pazjenti fiż-żewġ gruppi ngħataw il-mediċini kull 3 ġimgħat. Mingħajr ma kienet affettwata 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 iż-żmien medjan ta' kemm ghexu (15.3 xhur kontra 12.7 xhur; $p = 0.03$). Aktar avvenimenti avversi kienu innotati b'docetaxel bħala monoterapija (55.4%) meta mqabbel ma' paclitaxel (23%).

Docetaxel użat flimkien ma' doxorubicin

Studju wiehed kbir fil-fażi III, li sar mingħajr għażla, involva 429 pazjent b'mard metastatiku li ma kinux kkurati fil-passat. Dawn ingħataw doxorubicin (50 mg/m²) flimkien ma' docetaxel (75 mg/m²) (il-parti tal-istudju dwar AT) kontradoxorubicin (60 mg/m²) flimkien ma' cyclophosphamide (600 mg/m²) (il-parti tal-istudju dwar AC). Iż-żewġ sistemi ta' kura ingħataw fl-ewwel jum ta' kull 3 ġimgħat.

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

F'dan l-istudju, l-parti tal-istudju dwar AT uriet inċidenza oghla 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 u ġiġi (2.8% kontra 0%), mill-parti tal-istudju dwar AC. Minn naħa l-oħra, il-parti tal-istudju dwar AC uriet inċidenza oghla ta' anemija severa (15.8% kontra 8.5%) mill-parti tal-istudju dwar AT, kif ukoll inċidenza oghla ta' tossiċità severa kardijaka: insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (3.8% kontra 2.8%), ir-rata assoluta tal-LVEF tnaqqset $\geq 20\%$ (13.1% kontra 6.1%), ir-rata assoluta tal-LVEF tnaqqset $\geq 30\%$ (6.2% kontra 1.1%). Imwiet minn kawża tossika sehhew f'pazjent wiehed fil-parti tal-istudju dwar AT (insuffiċjenza kongestiva tal-qalb) u f'4 pazjenti fil-parti tal-istudju dwar AC (1 dovut għal xokk settiku u 3 minhabba insuffiċjenza kongestiva tal-qalb).

Fiż-żewġ friegħi, il-kwalità tal-hajja imkejla mill-kwestjonarju tal-EORTC, kienet komparabbli u stabbli waqt il-kura u l-visti sussegwenti.

Docetaxel użat flimkien ma' trastuzumab

Docetaxel użat flimkien ma' trastuzumab kien studjat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, liema tumuri kienu jipproduċu HER 2, u li fil-passat ma rċievewx il-kimoterapija għal mard metastatiku. Mija sitta u tmenin (186) pazjent kienu mqassma mingħajr għażla biex jiehdu docetaxel (100 mg/m^2) bi trastuzumab jew mingħajr; 60% tal-pazjenti rċievew fil-passat kimoterapija addizzjonali b'tip ta' anthracycline. Docetaxel flimkien ma' trastuzumab kien effettiv fil-pazjenti, kemm dawk li rċievew it-terapija preċedenti u addizzjonali bl-anthracyclines, kif ukoll f'dawk li ma kinux. It-metodu ewlieni tat-test biex ikun stabbilit ir-reazzjoni pożittiva għall-HER 2 f'dan l-istudju importanti ħafna kien l-immunokimika fil-istologija (IHC). Minoranza ta' pazjenti kienu ttestjati 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 dahl fuq l-istudju kellhom mard li kien IHC 3+ u/jew FISH pożittiv. Ir-riżultati tal-effikaċja huma mogħtija fil-qosor fit-tabella murija hawn taht:

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 għal 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=iz-żmien għal progressjoni; "ne" jindika li ma setax ikun stmat jew li ma kienx intlaħaq ¹Sett shih tal-analiżi (bit-tir ta' fejqan) ²Is-sopravivenza medjana u stmata

Docetaxel użat flimkien ma' capecitabine

Id-data minn studju wiehed f'ċentri multipli fil-fażi III, ta' studju kliniku, u li sar mingħajr għażla u li kien ikkontrollat, issostni l-użu ta' docetaxel flimkien ma' capecitabine għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat lokalmment jew metastatiku, wara li ma tkunx irnexxiet il-kimoterapija ċitotossika, inkluża anthracycline. F'dan l-istudju, 255 pazjent kienu mqassmin, mingħajr għażla, għall-kura b'docetaxel (75 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fuq perijodu ta' siegħa, kull 3 ġimgħat) u capecitabine (1250 mg/m^2 darbtejn kuljum għal ġimgħatejn, segwit b'perijodu ta' waqfien għal ġimgħa). 256 pazjent kienu mqassmin, mingħajr għażla, għall-kura b'docetaxel biss (100 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fuq perijodu ta' siegħa kull 3 ġimgħat). Is-sopravivenza kienet superjuri fil-parti tal-istudju dwar flimkien bit-kura 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); $p = 0.0058$. Iz-żmien biex jintlaħaq il-mard progressiv kien superjuri b'docetaxel u capecitabine flimkien ($p < 0.0001$). It-tul ta' żmien medjan għal progressjoni kien ta' 186 jum (docetaxel + capecitabine) kontra ta' 128 ġiem (b'docetaxel biss).

Kanċer tal-pulmun li mhux ikkaratterizzat b'ċelluli żgħar

Pazjenti kkurati fil-passat bil-kimoterapija u bir-radjuoterapija jew mingħajrha

F'studju fil-fażi III, f'pazjenti kkurati fil-passat, iz-żmien biex issir il-progressjoni (12.3 ġimgħat kontra 7 ġimgħat) u s-sopravivenza totali kienu sinifikament itwal b'docetaxel f'doża ta' 75 mg/m^2 imqabbeli mal-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-uġigh ($p < 0.01$), sustanzi għall-uġigh mhux tat-tip tal-morfina ($p < 0.01$), mediċini oħra relatati mal-marda ($p = 0.06$) u r-radjuterapija ($p < 0.01$), f'pazjenti kkurati b' docetaxel b' doża ta' 75 mg/m^2 , imqabbel 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 jiġingw l -kura bil-kimoterapija

Fi studju 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 rċievwx kimoterapija preċedenti għal din il-kundizzjoni, kienu mqassmin, minghajr għażla, jew fi grupp li ha docetaxel (T) f' doża ta' 75 mg/m^2 bħala infużjoni ta' siegħa, segwita immedjatament b' cisplatin (Sis) 75 mg/m^2 li nġhata fuq perijodu ta' bejn 30 sa 60 minuta kull 3 ġimghat (TCis), jew docetaxel 75 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini ta' siegħa, flimkien ma' carboplatin (AUC 6 mg/ml.minuta) li nġhata f' minn 30 sa 60 minuta kull 3 ġimghat, jew vinorelbine (V) 25 mg/m^2 , mogħti fuq tul ta' minn 6 sa 10 minuti fil-jiem 1, 8, 15 u 22, segwit b' cisplatin 100 mg/m^2 li nġhata fl-ewwel jum taċ-ċikli tal-kura, ripetuti kull 4 ġimghat (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analizi Statistika
Sopravivenza totali (L-ahħar stadju primarju tal-proċess): Sopravivenza Medjana (xhur)	11.3	10.1	Riskju proporzjonali: 1.122 [97.2% CI: 0.937; 1.342]* Differenza fit-Kura: 5.4%
Sopravivenza ta' Sena (%)	46	41	[95% CI: -1.1; 12.0] Differenza fil-Kura: 6.2% [95% CI: 0.2; 12.3]
Sopravivenza ta' Sentejn (%)	21	14	
Il-hin 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 fil-Kura: 7.1% [95% CI: 0.7; 13.5]

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

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

Għal docetaxel u carboplatin flimkien, l-effikaċja, li kienet la ekwivalenti u anqas ma kienet inferjuri, ma setghetx tkun ippruvata meta mqabbla mal-kura ta' referenza, jiġifieri VCis.

Kanċer tal-prostata

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel użat flimkien ma' prednisone jew prednisolone, f'pazjenti li qed ibatu minn kanċer metastatiku tal-prostata li mhux sensitiv għall-kura bl-ormoni kienu studjati f' ċentri multipli, minghajr għażla tal-pazjenti, fi studju ta' fażi III. Total ta' 1006 pazjenti b'KPS ≥ 60 kienu mqassma minghajr għażla fi gruppi ta' kura kif deskritt hawn taħt:

- Docetaxel 75 mg/m^2 kull 3 ġimghat għal 10 ċikli.
- Docetaxel 30 mg/m^2 li nġhata kull ġimgha, għall-ewwel 5 ġimghat, f'ċiklitwil ta' 6 ġimghat, mogħti għal 5 ċikli.

- Mitoxantrone 12 mg/m² mogħti kull 3 ġimghat għal 10 ċikli.

It-tliet gruppi ħadu l-kimoterapija flimkien ma' prednisone jew prednisolone 5 mg darbtejn kuljum, kontinwament.

Il-pazjenti li rċiew docetaxel kull tliet ġimghat urew sopravivenza totali b'mod sinifikattiv itwal, meta mqabbla ma' daww ikkurati b'mitoxantrone. Iż-żieda fis-sopravivenza murija fil-parti tal-istudju dwar pazjenti li ħadu docetaxel kull ġimgha ma kinitx statistikament sinifikanti meta mqabbla mal-parti tal-istudju dwar il-kontroll b'mitoxantrone. Il-kejl tal-aħħar tal-effikaċja għal parti tal-istudju dwar Docetaxel kontra l-parti tal-istudju dwar ta' kontroll qed jintwera fil-qosor fit-tabella murija hawn taht:

<i>L-aħħar stadju tal-proċess</i>	<i>Docetaxel kull 3 ġimghat</i>	<i>Docetaxel kull ġimgha</i>	<i>Mitoxantrone kull 3 ġimghat</i>
<i>Numru ta' pazjenti</i>	335	334	337
<i>Sopravivenza medjana (xhur)</i>	18.9	17.4	16.5
<i>95% CI</i>	(17.0-21.2)	(15.7-19.0)	(14.4-18.6)
<i>Il-proporzjon tar-riskju</i>	0.761	0.912	--
<i>95% CI</i>	(0.619-0.936)	(0.747-1.113)	--
<i>p-value**</i>	0.0094	0.3624	--
<i>Numru ta' pazjenti</i>	291	282	300
<i>PSA** ir-rata tar-rispons (%)</i>	45.4	47.9	31.7
<i>95% CI</i>	(39.5-51.3)	(41.9-53.9)	(26.4-37.3)
<i>p-value*</i>	0.0005	0.0001	--
<i>Numru ta' pazjenti</i>	153	154	157
<i>Ir-rata tar-rispons tal-uġiġh (%)</i>	34.6	31.2	21.7
<i>95% CI</i>	(27.1-42.7)	(24.0-39.1)	(15.5-28.9)
<i>p-value*</i>	0.0107	0.0798	--
<i>Numru ta' pazjenti</i>	141	134	137
<i>Ir-rata tar-rispons tat-tumur (%)</i>	12.0	8.2	6.6
<i>95% CI</i>	(7.2-18.6)	(4.2-14.2)	(3.0-12.1)
<i>p-value*</i>	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 ġimgha wera komp ortament tas-sigurtà daqsxejn aħjar, milli meta docetaxel ingħata kull 3 ġimghat, hu possibbli li ċerti pazjenti jistgħu jibbenefikaw billi jieħdu docetaxel kull ġimgha.

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

Adenokarċinoma tal-istonku

Studju f'centri multipli fejn kemm l-investigatur kif ukoll il-pazjent kienu jafu x'mediċini kienu qed jintużaw, u li fihom il-pazjenti tqassmu fi gruppi mingħajr għażla, sar biex ikunu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel, għall-kura ta' pazjenti li kellhom adenokarċinoma metastatika tal-istonku, inkluzi daww li kellhom adenokarċinoma fil-parti fejn l-istonku jagħqad mal-esofagu, u li ma kinux ħadu qabel kimoterapija għal mard metastatiku. Total ta' 445 pazjent b'KPS > 70 kienu kkurati 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' kura kien ta' 3 ġimghat fil-parti tal-istudju dwar TCF u 4 ġimghat għal parti tal-istudju dwar CF. In-numru medjan ta' ċikli li ngħataw

lil kull pazjent kien ta' 6 (b'medda ta' 1-16) għall-parti tal-istudju dwar TCF, meta mqabbel ma' 4 (b'medda ta' 1-12) għall-parti tal-istudju dwar CF. Iż-żmien li ha t-tumur biex avvanza (TTP) kien l-aħħar stadju primarju tal-proċess. Ir-riskju fit-tnaqqis tal-avvanz kien ta' 32.1%, u kien assoċjat ma' TPP b'mod sinifikattiv itwal ($p = 0.0004$) favur il-parti tal-istudju dwar TCF. Is-sopravivenza totali kienet ukoll b'mod sinifikattiv itwal ($p = 0.0201$) favur il-parti tal-istudju dwar TCF b'riskju mnaqqas ta' mortalità ta' 22.7%. Ir-rizultati tal-effikaċja huma murija fil-qosor hawn taht fit-tabella li tmiss:

L-Effikaċja ta' docetaxel għall-kura ta' pazjenti b'adenokarcinoma tal-istonku

L-aħħar 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) 8.8
Stima ta' sentejn (%)	1.293	
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI) *p-value	(1.041-1.606) 0.0201	
Ir-rata totali ta' rispons (CR+PR) (%) p-value	36.7	25.4
	0.0106	
Mard progressiv bħala 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-parti tal-istudju dwar TCF meta mqabbla mal-parti tal-istudju dwar CF.

Analizi aġġornata ta' sopravivenza, ma għadha fuq osservazzjoni wara l-kura, fuq medda ta' żmien medjan ta' 41.6 xhur, ma baqgħetx tinfexx differenza statistikament sinifikanti, izda dejjem iffavorixxiet it-tip ta' kura b'TCF, u wriet 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 shiha tal-hajja (QoL) u r-rizultati tal-benefiċċju kliniku konsistentement indikaw titjib favur il-parti tal-istudju dwar TCF. Il-pazjenti kkurati b'TCF kellhom żmien itwal biex jaslu għal-deterjorament definittiv ta' 5% tal-istat globali ta' saħħa fil-kwestjonarju QLQ-C30 ($p = 0.0121$) u żmien itwal biex jehzienu definittivament skont il-performance status ta' Karnofsky ($p = 0.0088$), meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'CF.

Kanċer tar-ras u tal-ghonq

• Kimoterapija Induttiva segwita bi radjuterapija (TAX323)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel għall-kura induttiva ta' pazjenti li kellhom kanċer skwamuż cell tar-ras u l-ghonq (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, intgħażlu b'mod każwali f'wiehed minn żewġ partijiet tal-istudju dwar il-kura. Pazjenti fil-parti tal-istudju dwar 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. Dan il-kors ingħata kull tliet ġimgħat għal 4 ċikli fil-każ li, tal-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 fil-parti komparatur tal-istudju rċivew cisplatin (P) 100 mg/m² segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² kuljum għal 5 ijiem. Dan il-kors ingħata kull tliet ġimgħat għal 4 ċikli fil-każ ta' mill-inqas rispons żgħir (tnaqqis ta' 25% fid-daqs tat-tumur imkejjel bidimensjonalment) kien osservat wara 2 ċikli. Fit-tmiem tal-kimoterapija, b'intervall minimu ta' 4 ġimgħat u intervall massimu ta' 7 ġimgħat, il-pazjenti li l-marda tagħhom ma avanzatx, irċivew radjuterapija (RT) skont il-linji gwida istituzzjonali għal 7 ġimgħat (PF/RT).

It-terapija lokoreġjonali bir-radjazzjoni ingħatat 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 bhala terapija ta' radjazzjoni mghaġġla/iperfrazzjonata (darbtejn kuljum, b'intervall minimu ta' interfraction ta' 6 sigħat, 5 ijiem fil-ġimgħa). Total ta' 70 Gy kien rakkomandat għal sistemi ta' kura mghaġġla u 74 Gy għal skemi iperfrazzjonati. It-tnehhija kirurġika tat-tumur kienet permessa wara l-kimoterapija, qabel jew wara r-radjuterapija. Il-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar ta' TPF irċivew il-profilassi bl-antibijotiċi permezz ta' ciprofloxacina 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 fil-parti tal-istudju dwar ta' TPF, meta mqabbel mal-grupp ta' PF, $p = 0.0042$ (PFS medjan: 11.4 kontra 8.3 xhur, rispettivament) b'tul ta' żmien shih 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 fil-parti tal-istudju dwar PF (OS medjan: 18.6 kontra 14.5 xhur, rispettivament), b'tnaqqis tar-riskju ta' mortalità b'28%, $p = 0.0128$. Ir-riżultati tal-effikaċja huma murija fit-tabella hawn taht:

L-Effikaċja ta' docetaxel għall-kura induttiva ta' pazjenti b'SCCHN inoperabbli u lokalment avanzat (Analizi bil-Iskop li Tikkura)

L-aħħar stadju tal-proċess	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Tul medjan ta' sopravivenza minghajr it-tumur j avvanzat(xhur) (95%CI)	11.4 (10.1-14.0)	8.3 (7.4-9.1)
Il-proporzjon aġġustat tar-riskju (95%CI)*p-value	0.70 (0.55-0.89) 0.0042	
Sopravivenza medjana (xhur) (95%CI)	18.6 (15.7-24.0)	14.5 (11.6-18.7)
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI) **p-value	0.72 (0.56-0.93) 0.0128	
L-aħjar rizultat shiħ bil-kimoterapija (%) (95%CI) ***p-value	67.8 (60.4-74.6)	53.6 (46.0-61.0)
L-aħjar rizultat shiħ bil-kura studjat [kimoterapija +/-radjuterapija] (%) (95%CI) ***p-value	72.3 (65.1-78.8)	58.6 (51.0-65.8)
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) **p-value	0.72 (0.52-0.99) 0.0457	

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

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

**Logrank test

***Chi-square test

Il-parametri tal-kwalità tal-ħajja

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

Il-parametri tal-benefiċċju kliniku

L-iskaletti tal-iskala tal-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 tal-intensità tal-uġiħ tgiebet waqt il-kura fiż-żewġ gruppi li jindika l-immanigġjar adegwat tal-uġiħ.

• Kimoterapija Induttiva segwita bi kimoradjuterapija (TAX324)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel għall-kura induttiva ta' pazjenti li kellhom kanċer taċ-ċelluli skwamużi tar-ras u l-għonq (SCCHN) lokalment avanzat kienu evalwati fil-fazi III ta' studju, open-label magħmul minn ċentri multipli, u fejn il-pazjenti tqassmu minghajr għazla (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 tal-kura minghajr għazla. Il-popolazzjoni

tal-istudju hi maghmula minn pazjenti b'marda li teknikament ma tistax titneħħa, minn pazjenti bi probabilita baxxa ta' kura kirurgika u minn pazjenti bi skop ta' preservazzjoni tal-organi. L-effikaċja u s-sigurtà kkunsidrata li tindirizza biss l-aħħar studju ta' proċess ta' sopravivenza u s-suċċess ta' preservazzjoni tal-organi ma kienx indirizzat formalment. Pazjenti fil-parti tal-istudju dwar ta' docetaxel ingħataw docetaxel (T) 75 mg/m² bħala infużjoni fil-vini fl-ewwel jum segwit minn cisplatin (P) 100 mg/m² li jingħata bħala infużjoni fil-vini fuq tul ta' 30 minuta sa 3 sigħat, segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² kuljum bħala 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 (PF/CRT). Pazjenti fil-parti tal-istudju dwar il-kompettitiva rċiew cisplatin (P) 100 mg/m² bħala infużjoni fil-vini fuq tul ta' 30 minuta sa 3 sigħat f'jum 1, segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² kuljum bħala 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'avvanzatx ingħataw CRT skont il-protokoll (PF/CRT). Pazjenti fi zewġ friegħi tat-kura ingħataw CRT għal 7 ġimgħat wara l-kimoterapija induttiva, b'intervall minimu ta' 3 ġimgħat u mhux aktar tard minn 8 ġimgħat mill-bidu tal-aħħar ċiklu (jum 22 sa jum 56 tal-aħħar ċiklu). Matul ir-radjuoterapija, carboplatin (AUC 1.5) kien jingħata kull ġimgħa bħala infużjoni fil-vini fuq ta' siegħa sa massimu ta' 7 dożi. Ir-radjazzjoni ingħatat permiss ta' apparat megavoltage b'użu kuljum ta' frazzjoni (2 Gy kuljum, 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 hu kkunsidrat f'kull hin wara it-tlestija ta' CRT. Il-pazjenti kollha fil-parti tal-istudju dwar ta' docetaxel fl-istudju ngħataw antibijotiċi profilattiċi. 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-parti tal-istudju dwar docetaxel, meta mqabbel mal-grupp ta' PF (OS medjan: 70.6 kontra 30.1 xhur rispettivament) bi tnaqqis tar-riskju ta' mortalità b'30% meta mqabbel ma' dak fil-parti tal-istudju dwar 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 tal-effikaċja huma muriġa fit-tabella hawn taħt:

L-Effikaċja ta' docetaxel għall-kura induttiv ta' pazjenti b'SCCHN inoperabbli u lokalment avanzat
(Analizi bl-Iskop li Tikkura)

L-ahħar stadju tal-proċess	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
L-ahħar 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 medjana (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-ahħar rizultat shih (CR + PR) bil-kimoterapija (%) (95%CI)	71.8 (65.8-77.2)	64.2 (57.9-70.2)
***p-value	0.070	
L-ahħar rizultat shih (CR + PR) bil-kura studjata [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 hu 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.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il farmakokinetika ta' docetaxel kienet studjata f'pazjenti bil-kanċer wara l-ghoti ta' 20 sa 115 mg/m² fil-fazi I tal-istudji. Il-profil kinetiku ta' docetaxel hu indipendenti mid-doża użata u hu konsistenti ma' mudell farmakokinetiku bi tliet oqsma, biż-żmien kemm idum biex jonqos bin-nofs fil-livell tad-demmi għall-fażijiet α , β u γ hu ta' 4 minuti, 36 minuta u 11.1 sigħat, rispettivament. Il-fażi tal-ahħar hi dovuta parzjalment għall-effluss relattivament bil-mod ta' docetaxel mill-kompartiment periferiku. Wara l-ghoti ta' doża ta' 100 mg/m² li ngħatat bħala infużjoni fi żmien siegħa, l-ogħla livell medju fil-plażma kien ta' 3.7 ug/ml b'AUC korrispondenti ta' 4.6 sigħat.ug/ml. Il-valuri medji tat-tnehhija 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-tnehhija totali tas-sustanza mill-ġisem kien ta' madwar 50%. Docetaxel hu iktar minn 95% marbut mal-proteini tal-plażma.

Studju b'¹⁴C-docetaxel sar fi tliet pazjenti bil-kanċer. Docetaxel tneħħa kemm fl-awrina kif ukoll fl-ippurgar, wara l-metabolizmu ossidattiv, permezz tas-sistema t'enzimi P450, tal-parti kimika tert-butyl ester. Dawn sehhew fi żmien sebat ijiem u l-ammont imneħħi fl-awrina u fl-ippurgar kien ta' madwar 6% u 75% tar-radjuattività li ngħatat, 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 żgħir ħafna tal-prodotti mediċinali mhux mibdula.

Analizi 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-Fażi I. Il-komportmanet farmakokinetiku ta' docetaxel ma kinux mibdula mħabba l-età jew is-sess tal-pazjent. F'numru żgħir ta' pazjenti (n = 23) li kellhom data bijokimiku kliniku sugġestiv ta' indebolimenttal-fwied minn grad ħafif sa moderat, (ALT, AST ≥ 1.5 darbiet tal-OLN assoċjat ma' livelli tal-enzima alkaline phosphatase ≥ 2.5 darbiet tal-OLN), it-tneħħija totali tbaxxiet b'medja ta' 27% (ara sezzjoni 4.2). It-tneħħija ta' docetaxel ma tbiddlitx f'pazjenti bi grad ħafif sa wieħed moderat taż-żamma ta' fluwidu, u m'hemmx data fuq pazjenti bi grad sever taż-żamma ta' fluwidu.

Meta ntuzaw flimkien, docetaxel ma jaffettwax it-tneħħija ta' doxorubicin u anqas il-livelli tal-plasma ta' doxorubicinol (prodott metaboliku tad-doxorubicin). Il-komportamenti farmakokinetiċi ta' docetaxel, doxorubicin u cyclophosphamide ma kinux affettwati meta ngħataw flimkien.

Fi studju fil-fażi I, l-effett ta' capecitabine fuq il-komportament farmakokinetiku ta' docetaxel u viċe-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.

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

L-għoti flimkien ta' docetaxel, cisplatin u 5-fluorouracil f'12-il pazjent b'tumuri solidi ma kellux effett fuq il-komportament farmakokinetiku ta' kull prodott mediċinali individwali.

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

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' docetaxel ma kienx studjat.

Docetaxel intwera li hu mutageniku *in vitro* fil-mikronukleju u fit-test għall-aberrazzjoni tal-kromosomi fiċ-ċelluli CHO-K1 u fit-test *in vivo* fuq il-mikronukleju fil-gurdien. Madankollu, ma' induċiex mutageniċità fit-test ta' Ames jew fi studju mutageniku tal-gene CHO/HGPRT. Dawn ir-riżultati huma konsistenti mal-attività farmakoloġika ta' docetaxel.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Solvent:

Ethanol, anhydrous

Polysorbate 80

6.2 Inkompatabilitajiet

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

Tuża l-ebda apparat jew tagħmir tal-PVC. Docefrez-hu inkompatibbli ma' apparat jew tagħmir tal-PVC

6.4 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett

24 xahar

Soluzzjoni rrikostitwita

Is-soluzzjoni rrikostitwita fiha 24 mg/ml ta' docetaxel u għandha tintuża immedjatament wara l-preparazzjoni.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rrikostitwita ntweriet għal 8 sigħat meta tinhażen f'temperatura jew ta' bejn 2°C u 8°C jew taħt 25°C, u għas-soluzzjoni finali għall-infużjoni għal 4 sigħat f'temperatura taħt 25°C.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent, u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' minn 2°C sa 8°C, ħlief jekk ir-rikostituzzjoni u dilwizzjoni addizzjonali ma jkunux saru f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vverifikati

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet tal-ħażna tal-prodott mediċinali rrikostitwit u dilwit, ara sezzjoni 6.3.

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

Docetaxel 80 mg trab u solvent għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett bit-trab:

Kunjett ta' 15 ml ta' ġgieġ ta' tip I, bla kulur, b'tapp tal-lastku griż tal-bromobutyl, u ssiġillat b'siġill tal-aluminju ta' kulur aħmar qisu demm tat-tip flip-off.

Kunjett bis-solvent:

Kunjett ta' 5 ml ta' ġgieġ ta' tip I, bla kulur, b'tapp tal-lastku griż tal-bromobutyl, u ssiġillat b'siġill tal-aluminju ta' kulur kannella tat-tip flip-off

Kull kaxxa tal-kartun ikun fiha:

- kunjett wieħed bit-trab għal doża waħda b'80 mg ta' docetaxel (flimkien ma' 18% overfill: 94.4 mg), u
- kunjett wieħed bis-solvent għal doża waħda b'4 ml ta' solvent għal Docetaxel (35.4% (w/w) ethanol f'polysorbate 80).

L-overfills huma inklużi biex jiżguraw li, wara d-dilwizzjoni bil-volum kollu tal-kunjett bis-solvent li jkun magħhom, il-volum minimu tal-konċentrat rrikostitwit li jista' jiġi estratt li jkun fih 20 mg jew 80 mg ta' docetaxel, rispettivament, jista' jinġibed mill-kunjett.

6.6 Prekawżjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Docetaxel hu sustanza antineoplastika u, bħal fil-każ ta' komposti oħrajn potenzjalment ċitotossiċi, wiehed għandu juża l-kawtela meta jipprepara s-soluzzjonijiet ta' docetaxel. Teknika asettika adattata għandha tintuża fl-istadji-kollha tal-proċess.

Jekk it-trab ta' docetaxel, il-konċentrat irrikostitwit jew is-soluzzjoni għall-infużjoni jmissu mal-ġilda, aħsilha immedjatement u bir-reqqa bis-sapun u l-ilma. Jekk it-trab ta' Docetaxel, il-konċentrat irrikostitwit jew is-soluzzjoni għall-infużjoni jmissu mal-membrani mukużi, aħsel immedjatement u bir-reqqa bl-ilma.

Kemm il-konċentrat irrikostitwit kif ukoll is-soluzzjoni għall-infużjoni għandhom jiġu eżaminati viżwalment qabel l-użu. Kwalunkwe soluzzjoni li jkun fiha l-frak għandha tintrema.

Tuża l-ebda apparat jew tag ħmir tal-PVC. Docetaxel hu inkompatibbli ma' apparat jew tag ħmir tal-PVC

Docetaxel trab u solvent għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni hu għall-użu ta' darba biss.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

Iktar minn kunjett wiehed jista' jkun mehtieg biex tinkiseb id-doża mehtieġa għall-pazjent. Pereżempju, doża ta' 140 mg ta' docetaxel ikollha bżonn pakkett wiehed ta' 80 mg u tliet pakketti ta' 20 mg. In-numru mehtieg ta' kunjetti bit-trab ta' Docetaxel għandhom jithallew jilhq u t-temperatura tal-kamra (bejn 15°C - 25°C) għal 5 minuti.

B'siringa b'labra, iġbed il-kontenut kollu tal-kunjett adattat bis-solvent għal Docetaxel u injetta għal-kunjetti rispettivi bit-trab ta' Docetaxel.

Ċaqlaq tajjeb biex tholl kompletament it-trab (it-trab jinhall f'inqas minn 90 sekonda).

Is-soluzzjoni rikostitwita fiha madwar 24 mg/ml ta' docetaxel u għandha tintuża immedjatement wara l-preparazzjoni.

Preparazzjoni tal-infużjoni Wara r-rikostituzzjoni, kull kunjett ikun fih volum ta' madwar 0.84 ml ta' konċentrat li jista' jiġi estratt, li jikkorrispondi għal madwar 20 mg ta' docetaxel.

Wara r-rikostituzzjoni, kull kunjett ikun fih volum li jista' jinġibed ta' madwar 3.36 ml ta' konċentrat, li jikkorrispondi għal madwar 80 mg ta' docetaxel.

Il-volum ta' konċentrat (24 mg/ml ta' docetaxel) li jikkorrispondi għad-doża mehtieġa (mg) għall-pazjent għandu jinġibed (min-numru adattat ta' kunjetti) bl-użu ta' siringi ggradwati mgħammra b'labra.

Dan il-volum ta' konċentrat għandu jiġi injettat go borża tal-infużjoni ta' 250 ml jew flixkun li jkun fih jew soluzzjoni ta' glucose 50 mg/ml (5%) jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-infużjoni.

Jekk tkun mehtieġa doża ta' aktar minn 200 mg ta' docetaxel, għandu jintuża volum akbar tal-kontenitur tal-infużjoni biex b'hekk l-ammont ta' 0.74 mg/ml ta' docetaxel ma jinqabizx fis-soluzzjoni finali għall-infużjoni.

Is-soluzzjoni fil-borża tal-infużjoni jew fil-flixkun għandha tithalla tithallat manwalment billi tbandalha 'l quddiem u lura.

Kif jingħata

Is-soluzzjoni għall-infużjoni ta' docetaxel għandha tintuża fi żmien 4 sigħat u għandha tingħata b'mod

asettiku bhala infużjoni ta' siegħa fit-temperatura tal-kamra u kundizzjonijiet normali ta' dawl.

Rimi

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

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/630/002

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIGDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 10 mejjun 2010

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA
RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID
FIS-SUQ**

**A. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA
RESPONSABBLI GHALL-HRUG TAL-LOTT**

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

SUN Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
L-Olanda

B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU
IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID
FIS-SUQ**

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

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR L-UŻU
MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ma jghoddx f' dan il-każ.

- **KUNDIZZJONIJIET OHRA**

Sistema ta' farmakovigilanza

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq irid jassigura li s-sistema ta' farmakovigilanza, kif deskritta f'verżjoni 6 bid-data ta Jannar 2010, ipprezentat f'Modulu 1.8.1. ta' l-Applikazzjoni għall-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq, tkun fis-seħh u implimentata qabel u waqt li l-prodott ikun tqiegħed fis-suq.

Pjan ta' Ġestjoni tar-Riskju

Ma jghoddx f' dan il-każ

L-applikazzjoni hija bbazata fuq prodott mediċinali ta' referenza li għalih ma gie identifikat lebda thassib dwar is-sigurtà li jehtieg attivitajiet speċifiċi ta' minimizzazzjoni tar-riskji.

PSURs

L-iskeda ta' sottomissjoni PSUR għandha ssegwi l-iskeda PSUR għall-prodott ta' referenza.

Prodott medicinali m'ghadux awtorizzat

ANNEX III

TIKKETTA U'FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Kaxxa tal-Kartun 20 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Docefrez 20 mg trab u solvent għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Infużjoni Docetaxel

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

Kull kunjett ta' trab għal doża waħda jkun fih 20 mg ta' docetaxel (anhydrous). Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' konċentrat ikun fih 24 mg ta' docetaxel.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Solvent:
Polysorbate 80 u ethanol, anhydrous

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
1 kunjett bit-trab
1 kunjett bis-solvent

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Iddilwa qabel l-użu. **Biex jintuża darba biss.**

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

Użu għal gol-vini, wara r-rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU
Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna.

8. DATA TA' META JISKADI

JIS:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

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

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
L-Olanda

12. NUMRU TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/630/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**Tikketta tal-Kunjett bit-Trab 20 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Docefrez 20 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Docetaxel

Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Iddilwa qabel l-użu.

Aqra l-fuljett ta' ġol-kaxxa qabel tużah.

3. DATA META JISKADI

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

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

20 mg docetaxel (anhydrous)

Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' konċentrat ikun fih 24 mg ta' docetaxel (anhydrous).

6. OHRAJN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

ĊITOTOSSIKU

Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Tikketta tal-Kunjett bis-Solvent ghal Docefrez 20 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

SOLVENT ghal Docefrez 20 mg

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

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

3. DATA META JISKADI

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

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

1 ml (35.4% w/w ethanol f'polysorbate 80)

6. OHRAJN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
L-Olanda

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Kaxxa tal-Kartun 80 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Docefrez 80 mg, Trab u Solvent għal Konċentrat għal Soluzzjoni għall-Infużjoni
Docetaxel

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

Kull kunjett ta' trab għal doża waħda jkun fih 80 mg ta' docetaxel (anhydrous). Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' konċentrat ikun fih 24 mg/ml ta' docetaxel.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Solvent:
Polysorbate 80 u ethanol, anhydrous

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
1 kunjett bit-trab
1 kunjett bis-solvent

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Iddilwa qabel l-użu. **Biex jintuża darba biss.**

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

Użu għal ġol-vini, wara r-rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU
Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

8. DATA TA' META JISKADI

JIS:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ
Taghmlux fil-friza.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

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

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
L-Olanda

12. NUMRU TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/630/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**Tikketta tal-Kunjett bit-Trab 80 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Docefrez 80 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni
Docetaxel
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

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

3. DATA TA' META JISKADI

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-Piż, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

80 mg docetaxel (anhydrous)
Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' koncentrat ikun fih 24 mg/ml ta' docetaxel (anhydrous).

6. OHRAJN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

ĊITOTOSSIKU

Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Tikketta tal-Kunjett bis-Solvent 80 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Solvent għal Docefrez 80 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

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

3. DATA TA' META JISKADI

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

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

1 ml (35.4% w/w ethanol f' polysorbate 80)

6. OHRAJN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
L-Olanda

Prodott medikinali li nqas għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU
Docefrez 20 mg konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni
Docetaxel

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek fl-isptar.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek fl-isptar.

F' dan il-fuljett:

1. X'inhum Docefrez u għalxiex jintuża
3. Kif għandek tuża Docefrez
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif tahzen Docefrez
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU DOCEFREZ U GHALXIEX JINTUŻA

Docefrez fih is-sustanza attiva docetaxel. Docetaxel hi sustanza derivata mill-weraq għamla ta' labar ta' siġra msejja tat-tassu. Docetaxel jappartjeni għall-klassi ta' medicini kontra l-kancer li jissejhu taxanes.

Docefrez jintuża, jew wahdu jew flimkien ma' medicini oħrajn, għall-kura tat-tipi ta' kancer li ġejjin:

- kancer avvanzat tas-sider, wahdu jew flimkien ma' doxorubicin jew trastuzumab jew capecitabine.
- kancer bikri tas-sider b'involverment jew le tal-glandoli limfatiċi, flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide.
- kancer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħir (NSCLC), wahdu jew flimkien ma' cisplatin.
- kancer tal-prostata, flimkien ma' prednisone jew prednisolone.
- kancer metastatiku tal-istonku, flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil.
- kancer tar-ras u l-ghonq, flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil.

2. QABEL MA TUŻA DOCEFREZ

Tużax Docefrez

- jekk inti allergiku/a (tbat minn sensittività eċċessiva) għal docetaxel jew sustanzi oħra ta' Docefrez.
- jekk in-numru ta' ċelluli bojod fid-demm hu baxx wisq.
- jekk għandek mard serju tal-fwied.

Oqgħod attent hafna b'Docefrez

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek:

- problemi fil-qalb
- problemi fil-fwied
- problemi fil-kliewi

Qabel kull doża ta' Docefrez, ser isirulek testijiet tad-demm biex jiġi ċċekkjat li l-ghadd ta' ċelluli tad-demm tiegħek u l-funzjoni tal-fwied ikunu adegwati.

Ser tintalab tiehu premedikazzjoni li tikkonsisti f'kortikosteroid orali bħal dexamethasone, jum qabel Docefrez u biex tkompli għal jum jew jumejn wara li tiehdu sabiex timminimizza ċerti effetti mhux mixtieqa li jistgħu jseħħu wara l-infużjoni ta' Docefrez, b'mod partikulari reazzjonijiet allerġiċi u żamma ta' fluwidu (nefha tal-idejn, riġlejn jew zieda fil-piż).

Matul il-kura, tista' tinghata mediċina biex iżżomm in-numru ta' ċelluli tad-demmi tiegħek.

Meta tuża mediċini ohra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek jekk qiegħed tiehu jew haċt dan l-aħħar xi mediċini ohra, anki daww mingħajr riċetta.

B'mod partikulari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża mediċini li jkun fihom xi waħda mis-sustanzi attivi li ġejjin:

- ritonavir u inibituri ohrajn tal-protease, li jintużaw għall-kura ta' infezzjoni bl-HIV/AIDS
- ketoconazole u itraconazole, li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet bil-fungi
- ciclosporin, li jintuża biex irazzan is-sistema immuni tiegħek (eż. wara t-trapjanti)
- erythromycin, antibijotiku li jintuża għal infezzjonijiet bil-batterji

Tqala

Itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tinghata xi mediċina.

Docefrez MA JISTAX jittiehed jekk inti tqila hlief jekk ikun indikat b'mod ċar mit-tabib tiegħek.

M'għandekx toħroġ tqila matul il-kura b'din il-mediċina u għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt it-terapija, għax Docefrez jista' jkun ta' ħsara lit-tarbija mhux imwiġda. Jekk toħroġ tqila waqt il-kura, għandek tinforma lit-tabib tiegħek immedjatement.

Jekk inti raġel li qed tigi kkurat b'Docefrez, inti avżat biex ma tnissilx tfal waqt u sa 6 xhur wara l-kura, u biex tiehu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma qabel il-kura minhabba li docetaxel jista' jibdel il-fertilità fl-irġiel.

Treddigh

MA TISTAX waqt li qed tiehu l-kura b'Docefrez.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ma sarux studji dwar l-effetti ta' Docefrez fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, billi jista' jikkawża sturdament, għeja u ħass ħazin, m'għandekx issuq jew tuża magni jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Docefrez

Is-solvent fih ammonti żgħir ta' ethanol (alkohol), inqas minn 100 mg f'kull doża.

3. KIF GHANDEK TUŻA DOCEFREZ

It-tabib tiegħek ser jikkalkula d-doża tiegħek skont l-erja tas-superfiċje ta' ġismek f'm² (tiddependi fuq il-piż u t-tul) u l-kundizzjoni ġenerali tiegħek.

Ser tinghata Docefrez fl-isptar minn professjonist fil-qasam tas-saħħa. Jinghata minn go dripp go vina (infużjoni ġol-vini) għal madwar siegħa. Normalment għandek tinghata l-infużjoni tiegħek ta' Docefrez kull tliet ġimgħat.

It-tabib tieghek jista' jibdel id-doża u/jew il-frekwenza tal-ghoti skont ir-riżultati tat-testijiet tad-demmm tieghek, il-kundizzjoni ġenerali tieghek u l-okkorrenza ta' ċerti effetti sekondarji. Ghid lit-tabib jew lill-infermiera tieghek jekk ikollok id-deni, dijarea, feriti fil-halq, sensazzjoni ta' tmewwit jew sensazzjoni bhal qisu xi hadd qed iniggżek bil-labar.

It-tabib tieghek jista' jagħtik riċetta għal medicini qabel jew matul il-kura b'Docefrez:

- biex jimminimizza r-reazzjonijiet allergiċi u ż-żamma ta' fluwidu (qabel il-kura b'kortikojd orali bhal dexamethasone),
- biex jistimula l-mudullun tieghek biex jipproduci iktar ċelluli tad-demmm (eż. filgrastim).

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-infermiera tieghek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, Docefrez jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jsejnhu b'ċerti frekwenzi, li huma definiti kif ġej:

- komuni hafna: jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10
- komuni: jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 100
- mhux komuni: jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 1,000
- rari: jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 10,000
- rari hafna: jaffettwaw inqas minn 1 minn kull 10,000
- mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli.

L-iktar effetti sekondarji frekwenti ta' Docefrez, meta jingħata waħdu, huma tnaqqis fin-numru ta' ċelluli homor tad-demmm jew ċelluli bojod tad-demmm, alopecja, dardir, rimettar, feriti fil-halq, dijarea u gheja (kollha komuni hafna).

Ghid lit-tabib jew lill-infermiera tieghek immedjatement waqt jew wara l-infuzjoni jekk tinnota kwalunkwe mis-sintomi li ġejjin ta' reazzjonijiet allergiċi (komuni hafna):

- fwawar, reazzjonijiet tal-gilda, haxx
- dwejjaq fis-sider, diffikultà biex tiehu n-nifs
- deni jew tertir ta' bard
- uġiġh fid-dahar
- pressjoni tad-demmm baxxa.

Effetti sekondarji ohra komuni hafna:

- deni*: ghid lit-tabib jew lill-infermiera tieghek immedjatement
- infezzjonijiet, li jinkludu pnemonja u avvelenament tad-demmm
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli homor tad-demmm (anemija, b'sintomi bhal sfura, dgħufija)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm (dan jista' jagħmlek iktar suxxettibbli għal infezzjonijiet)
- tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (zieda fir-riskju ta' hrug ta' demmm mhux mistenni)
- reazzjonijiet allergiċi (ara hawn fuq)
- uġiġh ta' ras*, nuqqas ta' rqad*
- sensazzjoni ta' tmewwit jew bhal qisu xi hadd qed iniggżek bil-labar, disturbi fit-togħma (minhabba ħsara fin-nervaturi)
- uġiġh fil-ġogi tal-muskoli
- infjammazzjoni fl-ghajnejn jew zieda fid-dmugħ
- nefha kkawżata minn fluwidi mill-glandoli limfatiċi li jinfirxu f'postijiet mhux tas-soltu
- nefha fl-idejn, saqajn jew riġlejn

- qtugħ ta' nifs; sogħla*
- imnieher iqattar jew inixxi; infjammazzjoni tal-gerżuma u tal-imnieher*
- ħruġ ta' demm mill-imnieher (tinfaġar)
- feriti fil-ħalq
- nawseja, rimettar, indiġestjoni*, uġiġħ ta' zaqq*
- dijarea, stitikezza*
- telf ta' xagħar (jiħfief ix-xagħar)
- ħmura u nefħa tal-pala ta' idejk jew fil-qieġħ ta' saqajk li jistgħu jikkawżaw li l-ġilda titqaxxar (dan jista' jseħħ ukoll fuq dirghajk, wiċċek jew fil-ġisem)*
- tibdil fil-kulur ta' difrejk*, li jistgħu jinqalghu
- uġiġħ u dulur fil-muskoli; uġiġħ f'id-dahar jew uġiġħ fl-ghadam*
- tibdil jew assenza tal-mestrwazzjoni (*period*)*
- għeja, uġiġħ, sintomi bħal tal-influwenza*
- telf ta' aptit (anoreksja), żieda jew telf fil-piż*

Effetti sekondarji komuni:

- infezzjoni fungali tal-ħalq (kandidjasi tal-ħalq)
- deidratazzjoni
- sturdament, indeboliment fis-smiġħ
- tnaqqis fil-pressjoni tad-demm (ipotensjoni), insuffiċjenza tal-qalb; taħbit irregolari tal-qalb (aritmija)
- ħalq xott, diffikultà jew uġiġħ meta tibra', infjammazzjoni tal-gerżuma (esofagite)
- ħruġ ta' demm minn x'imkien
- livelli għolja ta' enzimi fil-fwied (fit-testijiet tad-demm)

Effetti sekondarji mhux komuni:

- ħass ħażin
- fis-sit tal-injezzjoni: reazzjonijiet tal-ġilda, infjammazzjoni jew nefħa tal-vina
- infjammazzjoni tal-kolon jew tal-musrana ż-żghira; tittaqqab il-musrana
- emboli tad-demm.

Meta Docefrez jingħata flimkien ma' mediċini oħra kontra l-kanċer, il-frekwenza jew severità ta' xi effetti sekondarji tista' tiżdied. Effetti sekondarji mmarkati b'*** kienu rrapportati meta Docefrezl ingħata ma' mediċini oħra.

Jekk xi wiehied mill-effetti sekondarji jiggrava, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuġjett, jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek.

5. KIF TAHŻEN DOCEFREZ

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Docefrez wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa tal-kartun u l-kunjett wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi frigiġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friza

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tintuża immedjatament wara l-preparazzjoni.

L-istabbiltà kimika u fizika waqt l-użu tas-soluzzjoni rrikostitwita ntweriet għal 8 sigħat meta tinħażen

f'temperatura jew ta' bejn 2°C u 8°C jew taħt 25°C, u għas-soluzzjoni finali għall-infuzjoni għal 4 sigħat fit-temperatura tal-kamra.

L-infuzjoni għandha tintuża fi żmien 4 sigħat f'temperatura taħt 25°C.

Il-medicini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKT TAGHRIF

X'fih Docefrez

- Is-sustanza attiva hi docetaxel.
Docefrez 20 mg trab u solvent għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni. Kull kunjett fih 20 mg ta' docetaxel (anhydrous). Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' konċentrat ikun fih 24 mg ta' docetaxel.
Is-solvent fih 35.4% w/w ethanol u polysorbate 80.

Id-dehra ta' Docefrez u l-kontenuti tal-pakkett

Docefrez 20 mg trab u solvent għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni:

Kunjett bit-trab: Docefrez hu trab abjad lajofilizzat, fornut f'kunjett tal-ħġieġ b'tapp tal-lastku griż bla latex, u sigill aħdar tal-aluminju.

Kunjett bis-solvent: Soluzzjoni ta' 1 ml, ċara u bla kulur fornuta f'kunjett tal-ħġieġ b'tapp tal-lastku griż bla latex u b'sigill tal-aluminju blu.

Kull pakkett fih: 1 kunjett bit-trab u 1 kunjett bis-solvent.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il- medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

L-informazzjoni li ġejja hija intenzjonata biss għall-persuni professjonali tal-medicina jew tal- kura tas-saħħa.

GWIDA TA' TAGHRIF FUQ IL-PREPARAZZJONI GHALL-UŻU B'DOCEFREZ 20 MG SOLVENT GHAL SOLUZZJONI GHALL-INFUŻJONI

Huwa importanti li taqra l-kontenut shiħ ta' din il-proċedura qabel ma tippreparajew is-soluzzjoni inizjali tal-bidu ta' Docefrez jew l-infużjoni ta' Docefrez.

1. FORMULAZZJONI

It-trab ta' Docefrez 20 mg hu trab lajofilizzat ta' lewn minn abjad sa abjad jag hti filgriz li fih 20 mg (flimkien ma' 22% overfill: 24.4 mg) ta' docetaxel (anhydrous). Is-solvent għal Docefrez hu soluzzjoni ta' 35.4% w/w Ethanol (anhydrous) f'Polysorbate 80. Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' konċentrat ikun fih 24 mg ta' docetaxel

2. PREŻENTAZZJONI

Docefrez jigi bħala kunjett li għandu doża waħda.

Kull pakkett ta' Docefrez 20 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih kunjett wie hed b'doża waħda ta' docetaxel (anhydrous) (20 mg b'fill li jikkorrispondi għal 24.4 mg) bħala trab lajofilizzat flimkien ma' kunjett b'doża waħda ta' 1 ml ta' solvent li jikkonsisti f'35.4% (w/w) ta' Ethanol (anhydrous) f'Polysorbate 80.

L-overfill jiżgura li wara d-dilwizzjoni bil-volum kollu li jista' jin għibed mill-kunjett bis-solvent li jkun miegħu għal Docefrez, ikun hemm soluzzjoni minima rrikostitwita li tista' tingħibed ta' 0.84 ml li jkun fiha 20 mg ta' docetaxel (anhydrous).

Il-kunjetti ta' Docefrez għandhom jingħaznu fi frigg. Tagħmilhomx fil-friża. Docefrez m'għandux jintuża wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa tal-kartun u l-kunjetti.

2.1 Kunjetti bit-trab ta' Docefrez 20 mg

Docefrez 20 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

- Il-kunjett b'Docefrez 20 mg fih trab lajofilizzat ta' lewn minn abjad sa abjad jag hti filgriz f'kunjett tubulari ta' 5 ml magħmul minn ġieġ bla kulur b'tapp griz tal-lastku ta' 20 mm u ssiġillat b'siġill flip-off aħdar skur tal-aluminju.
- Kull kunjett ta' Docefrez 20 mg trab fih 20 mg ta' docetaxel (anhydrous) (flimkien ma' 22% overfill: 24.4 mg docetaxel).

2.2 Kunjetti bis-solvent ta' Docefrez 20 mg

Is-solvent għal Docefrez hu 35.4% w/w Ethanol f'Polysorbate 80.

Solvent għal Docefrez 20 mg, Trab għal Soluzzjoni għall-Infużjoni

- Il-kunjett bis-solvent għal Docefrez 20 mg ml hu kunjett tubulari ta' 1 ml magħmul minn ġieġ bla kulur ta' tip 1 b'tapp griz tal-lastku tal-bromobutyl ta' 20 mm issi gillat b'siġill blu skur

tal-aluminju tat-tip flip-off.

- Kull kunjett bis-solvent ta' Docefrez 20 mg/ml fih 1 ml ta' 35.4% w/w Ethanol f'Polysorbate 80

L-overfills huma inkluzi biex jiżguraw li, wara d-dilwizzjoni bil-volum kollu tal-kunjett bis-solvent li jkun magħhom, il-volum minimu tal-konċentrat irrikostitwit li jista' jingibed mill-kunjett ikun fih 20 mg jew 80 mg ta' docetaxel, rispettivament..

3. RAKKOMANDAZZJONIJIET GHALL-IMMANIĠĠAR BIL-GALBU

Docefrez hi sustanza kimika għall-użu kontra t-tumuri u, bħal kull sustanza potenzjalment tossika, trid tkun eżerċitata l-kawtela fl-immaniġġjar u fil-preparazzjoni tat-taħlitiet ta' Docefrez. L-użu tal-ingwanti hu rakkomandat.

Jekk konċentrat ta' Docefrez, jew is-soluzzjoni inizjali tal-infużjoni jew l-infużjoni nnifisha tiġi fkuntatt mal-gilda, aħsel immedjatament u sew bis-sapun u l-ilma. Jekk konċentrat ta' Docefrez, jew is-soluzzjoni inizjali tal-infużjoni jew l-infużjoni innifisha tiġi f'kuntatt mal-mukoza, aħsel immedjatament u sew bl-ilma.

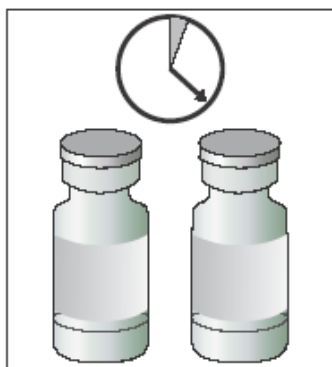
4. PREPARAZZJONI TAL-PRODOTT GHALL-GHOTI GOL-VINA

M'għandek tuża l-ebda tagħmir jew strumenti tal-PVC. Docefrez hu inkompatibbli ma' tagħmir jew strumenti tal-PVC.

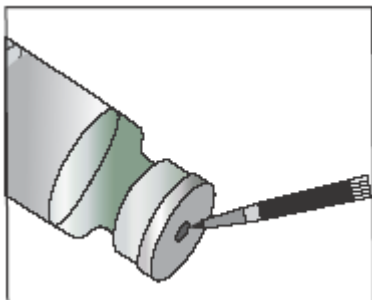
Docefrez trab u solvent għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni hu għall-użu ta' darba biss.

4.1 Preparazzjoni ta' Docefrez, soluzzjoni inizjali (10 mg docetaxel/ml)

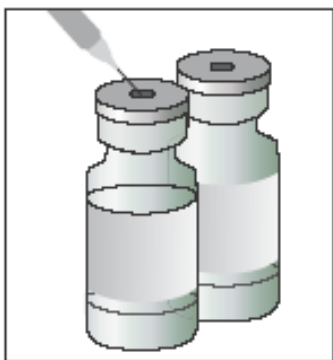
4.1.1 Jekk il-kunjetti kienu mahżuna fl-frigġ, halli n-numru ta' kaxex ta' Docefrez li għandek bżonn f'temperatura ambjentali (taht 25°C) għal 5 minuti.



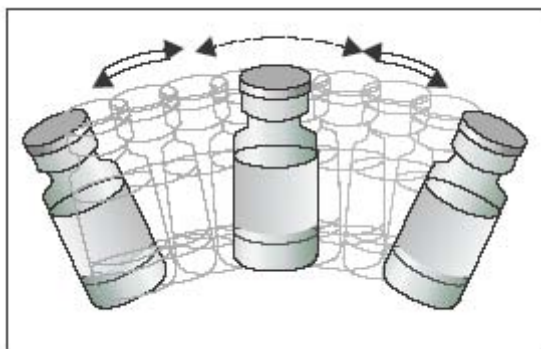
4.1.2 Uża siringa b'labra mwahhla magħha u tella' l-kontenut shih tas-solvent ta' Docefrezl, b'mod asettiku, billi taqleb il-kunjett tas-solvent partjalment rasu 'l isfel.



4.1.3 Injetta l-kontenut shih tas-siringa fil-kunjett korrispondenti ta' Docefrez.

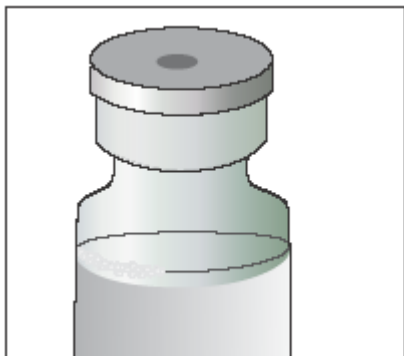


4.1.4 Nehhi s-siringa u l-labra u ċaqlaq tajjeb biex it-trab jinhall kompletament.



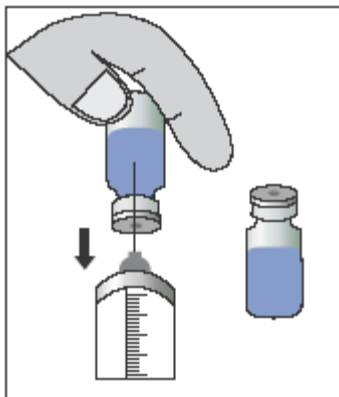
4.1.5 Halli l-kunjett rikostitwit joqg hod ghal 5 minuti fit-temperatura tal-kamra (taht 25°C) u mbaghad iċċekkja li s-soluzzjoni tkun omoġenja u ċara.

Is-soluzzjoni rikostitwita fiha madwar 24 mg/ml ta' docetaxel u għandha tintuża immedjatament wara l-preparazzjoni. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni tat-tahlita bil-lest intweriet għal 8 sigħat meta tinhażen f' temperatura jew ta' bejn 2°C u 8°C jew fit-temperatura tal-kamra (taht 25°C).



4.2 Preparazzjoni tal-infużjoni

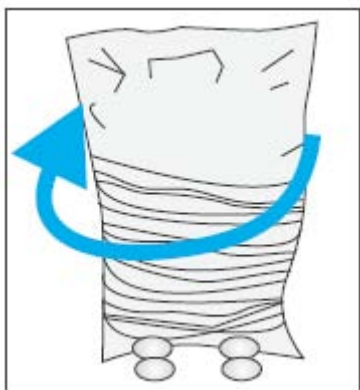
4.2.1 Jista' jkun mehtieg aktar minn kunjett wiehed ta' soluzzjoni rikostitwita biex tikseb id-doża mehtieġa għall-pazjent. Ibbażat fuq id-doża mehtieġa għall-pazjent espressa f'mg, iġbed b'mod asettiku l-volum korrispondenti min-numru adattat ta' soluzzjonijiet irrikostitwiti billi tuża s-siringi ggradwati mghammra b'labra. Pereżempju, doża ta' 140 mg docetaxel tkun tehtieg pakkett wiehed ta' 80 mg u tliet pakketti ta' 20 mg. Is-soluzzjoni rikostitwita fiha madwar 24 mg/ml ta' docetaxel, li tikkorrispondi ma' volum li jista' jingibed ta' madwar 20 mg/0.84 ml u 80 mg/3.36 ml.



4.2.2 Injetta l-volum mehtieg tas-soluzzjoni inizjali fborża jew flixxun tal-infużjoni ta' 250 ml, li għandha/għandu soluzzjoni ta' 5% glukosju jew kloridu tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni. Jekk hi mehtieġa doża akbar minn 200 mg ta' docetaxel, uża volum t'infużjoni akbar biex tiżgura li ma taqbiżx il-konċentrazzjoni ta' 0.74 mg/ml ta' docetaxel.



4.2.3 Hawwad il-borża jew il-flixxun tal-infużjoni b'idejk billi iċċaqlaqa/iċċaqlqu minn naha għall-oħra.



Prodott medicinali li m'għadux awtorizzat

4.2.4 Is-soluzzjoni għall-infużjoni ta' Docefrez għandha tintuża fi żmien 4 sigħat u għandha tingħata b'mod aseptiku bħala infużjoni fuq medda ta' siegħa f'temperatura ambjentali (taħt 25°C) u f'dawl normali.

4.2.5 Bhal prodotti parenterali kollha, is-soluzzjoni inizjali ta' qabel ta' Docefrez u l-infużjoni għandhom ikunu eżaminati viżwalment qabel l-użu. Soluzzjonijiet li jkollhom xi preċipitat jew frak żgħir għandhom jintremew.



5. RIMI

Il-materjali kollha li ntuzaw bħal is-soluzzjoni u għall-infużjoni għandhom jintremew kif jixraq skont il-proċeduri rakkomandati.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzat

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU
Docefrez 80 mg konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni
Docetaxel

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek fl-isptar.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek fl-isptar.

F' dan il-fuljett:

1. X'inhum Docefrezu għalxiex jintuża
2. Kif għandek tuża Docefrez
3. Effetti sekondarji li jista' jkollu
4. Kif taħżen Docefrez
5. Aktar tagħrif

1. X'INHU DOCEFREZ U GHALXIEX JINTUŻA

Docefrez fih is-sustanza attiva docetaxel. Docetaxel hi sustanza derivata mill-weraq għamla ta' labar ta' siġra msejja tat-tassu. Docetaxel jappartjeni għall-klassi ta' medicini kontra l-kancer li jissejhu taxanes.

Docefrez jintuża, jew wahdu jew flimkien ma' medicini oħrajn, għall-kura tat-tipi ta' kancer li ġejjin:

- kancer avvanzat tas-sider, wahdu jew flimkien ma' doxorubicin jew trastuzumab jew capecitabine.
- kancer bikri tas-sider b'involverment jew le tal-glandoli limfatiċi, flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide.
- kancer tal-pulmun ta' ċelluli mhux zghar (NSCLC), wahdu jew flimkien ma' cisplatin.
- kancer tal-prostata, flimkien ma' prednisone jew prednisolone.
- kancer metastatiku tal-istonku, flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil.
- kancer tar-ras u l-ghonq, flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil.

2. QABEL MA TUŻA DOCEFREZ

Tużax Docefrez

- jekk inti allergiku/a (tbat minn sensittività eċċessiva) għal docetaxel jew sustanzi oħra ta' Docefrez.
- jekk in-numru ta' ċelluli bojod fid-demm hu baxx wisq.
- jekk għandek mard serju tal-fwied.

Oqghod attent hafna b'Docefrez

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek:

- problemi fil-qalb
- problemi fil-fwied
- problemi fil-kliewi

Qabel kull doża ta' Docefrez, ser isirulek testijiet tad-demm biex jiġi ċekkjat li l-ghadd ta' ċelluli tad-demm tiegħek u l-funzjoni tal-fwied ikunu adegwati.

Ser tintalab tiehu premedikazzjoni li tikkonsisti f'kortikosteroid orali bħal dexamethasone, jum qabel Docefrez u biex tkompli għal jum jew jumejn wara li tiehdu sabiex timminimizza ċerti effetti mhux mixtieqa li jistgħu jseħhu wara l-infuzjoni ta' Docefrez, b'mod partikulari reazzjonijiet allerġiċi u żamma ta' fluwidu (nefha tal-idejn, riġlejn jew żieda fil-piż).
Matul il-kura, tista' tingħata mediċina biex iżzomm in-numru ta' ċelluli tad-demm tiegħek.

Meta tuża mediċini ohra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek jekk qieghed tiehu jew haadt dan l-aħhar xi mediċini ohra, anki daww mingħajr riċetta.
B'mod partikulari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża mediċini li jkun fihom xi wahda mis-sustanzi attivi li ġejjin:

- ritonavir u inibituri ohrajn tal-protease, li jintużaw għall-kura ta' infezzjoni bl-HIV/AIDS
- ketoconazole u itraconazole, li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet bil-fungi
- ciclosporin, li jintuża biex irazzan is-sistema immuni tiegħek (eż. wara t-trapjanti)
- erythromycin, antibijotiku li jintuża għal infezzjonijiet bil-batterji

Tqala

Itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tingħata xi mediċina.
Docefrez MA JISTAX jittiehed jekk inti tqila hlief jekk ikun indikat b'mod ċar mit-tabib tiegħek.

M'għandekx tohroġ tqila matul il-kura b'din il-mediċina u għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt it-terapija, għax Docefrez jista' jkun ta' ħsara lit-tarbija mhux imwiolda. Jekk tohroġ tqila waqt il-kura, għandek tinforma lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk inti raġel li qed tigi kkurat b'Docefrez, inti avżat biex ma tnissilx tfal waqt u sa 6 xhur wara l-kura, u biex tiehu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma qabel il-kura minhabba li docetaxel jista' jibdel il-fertilità fl-irġiel.

Treddigh

MA TISTAX waqt li qed tiehu l-kura b'Docefrez.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ma sarux studji dwar l-effetti ta' Docefrez fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, billi jista' jikkawża sturdament, gheja u hass hażin, m'għandekx issuq jew tuża magni jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Docefrez

Is-solvent fih ammonti żgħar ta' ethanol (alkohol), inqas minn 100 mg f'kull doża.

3. KIF GHANDEK TUŻA DOCEFREZ

It-tabib tiegħek ser jikkalkula d-doża tiegħek skont l-erja tas-superfiċje ta' gismek f'm² (tiddependi fuq il-piż u t-tul) u l-kundizzjoni ġenerali tiegħek.

Ser tingħata Docefrez fl-isptarminn professjonist fil-qasam tas-saħħa. Jingħata minn go dripp go vina (infuzjoni gol-vini) għal madwar siegħa. Normalment għandek tingħata l-infuzjoni tiegħek ta'

Docefrez kull tliet ġimghat.

It-tabib tiegħek jista' jibdel id-doża u/jew il-frekwenza tal-ghoti skont ir-riżultati tat-testijiet tad-demmm tiegħek, il-kundizzjoni ġenerali tiegħek u l-okkorrenza ta' ċerti effetti sekondarji. Ghid lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek jekk ikollok id-deni, dijarea, feriti fil-ħalq, sensazzjoni ta' tmewwit jew sensazzjoni bħal qisu xi hadd qed inigġżek bil-labar.

It-tabib tiegħek jista' jagħtik riċetta għal mediċini qabel jew matul il-kura b'Docefrez:

- biex jimminimizza r-reazzjonijiet allergiċi u ż-żamma ta' fluwidu (qabel il-kura b'kortikoid orali bħal dexamethasone),
- biex jistimula l-mudullun tiegħek biex jipproduċi iktar ċelluli tad-demmm (eż. filgrastim).

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bħal kull mediċina oħra, Docefrez jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jsejnhu b'ċerti frekwenzi, li huma definiti kif ġej:

- komuni hafna: jaffettwaw iktar minn utent 1 minn kull 10
- komuni: jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 100
- mhux komuni: jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 1,000
- rari: jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 10,000
- rari hafna: jaffettwaw inqas minn utent 1 minn kull 10,000
- mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli.

L-iktar effetti sekondarji frekwenti ta' Docefrez, meta jingħata wahdu, huma tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demmm jew ċelluli bojod tad-demmm, alopecja, dardir, rimettar, feriti fil-ħalq, dijarea u gheja (kollha komuni hafna).

Ghid lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek immedjatement waqt jew wara l-infuzjoni jekk tinnota kwalunkwe mis-sintomi li ġejjin ta' reazzjonijiet allergiċi (komuni hafna):

- fwawar, reazzjonijiet tal-ġilda, ħakk
- dwejjajq fis-sider, diffikultà biex tiehu n-nifs
- deni jew tertir ta' bard
- uġiġħ fid-dahar
- pressjoni tad-demmm baxxa.

Effetti sekondarji oħra komuni hafna:

- deni*: ghid lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek immedjatement
- infezzjonijiet, li jinkludu pnemonja u avvelenament tad-demmm
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija, b'sintomi bħal sfura, dgħufija)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm (dan jista' jagħmlek iktar suxxettibbli għal infezzjonijiet)
- tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (zieda fir-riskju ta' hrug ta' demm mhux mistenni)
- reazzjonijiet allergiċi (ara hawn fuq)
- uġiġħ ta' ras*, nuqqas ta' rqad*
- sensazzjoni ta' tmewwit jew bħal qisu xi hadd qed inigġżek bil-labar, disturbi fit-togħma (minhabba ħsara fin-nervaturi)
- uġiġħ fil-ġogi tal-muskoli
- infjammazzjoni fl-ghajnejn jew zieda fid-dmugħ

- nefha kkawżata minn fluwidi mill-glandoli limfatċi li jinfirxu f'postijiet mhux tas-soltu
- nefha fl-idejn, saqajn jew riġlejn
- qtugħ ta' nifs; sogħla*
- imnieher iqattar jew inixxi; infjammazzjoni tal-gerżuma u tal-imnieher*
- ħruġ ta' demm mill-imnieher (tinfaġar)
- feriti fil-halq
- nawseja, rimettar, indiġestjoni*, uġiġħ ta' zaqq*
- dijarea, stitikezza*
- telf ta' xagħar (jihfief ix-xagħar)
- ħmura u nefha tal-pala ta' idejk jew fil-qieġħ ta' saqajk li jistgħu jikkawżaw li l-gilda titqaxxar (dan jista' jsehh ukoll fuq dirgħajk, wiċċek jew fil-ġisem)*
- tibdil fil-kulur ta' difrejk*, li jistgħu jinqalgħu
- uġiġħ u dulur fil-muskoli; uġiġħ fid-dahar jew uġiġħ fl-ghadam*
- tibdil jew assenza tal-mestrwazzjoni (*period*)*
- gheja, uġiġħ, sintomi bħal tal-influwenza*
- telf ta' aptit (anoreksja), żieda jew telf fil-piż*

Effetti sekondarji komuni:

- infezzjoni fungali tal-halq (kandidjasi tal-halq)
- deidratazzjoni
- sturdament, indeboliment fis-smiġħ
- tnaqqis fil-pressjoni tad-demm (ipotensjoni), insuffiċjenza tal-qalb; taħbit irregolari tal-qalb (arritmija)
- ħalq xott, diffikultà jew uġiġħ meta tibra', infjammazzjoni tal-gerżuma (esofaġite)
- ħruġ ta' demm minn x'imkien
- livelli għolja ta' enzimi fil-fwied (fit-testijiet tad-demm)

Effetti sekondarji mhux komuni:

- ħass ħazin
- fis-sit tal-injezzjoni: reazzjonijiet tal-gilda, infjammazzjoni jew nefha tal-vina
- infjammazzjoni tal-kolon jew tal-musrana ż-żghira; tittaqqab il-musrana
- emboli tad-demm.

Meta Docefrez jingħata flimkien ma' mediċini ohra kontra l-kanċer, il-frekwenza jew severità ta' xi effetti sekondarji tista' tiżdied. Effetti sekondarji mmarkati b'“*” kienu rrapportati meta Docefrez ingħata ma' mediċini ohra.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumie x imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħgbok għid lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek.

5. KIF TAĦŻEN DOCEFREZ

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Docefrez wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa tal-kartun u l-kunjett wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friza

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tintuża immedjatement wara l-preparazzjoni.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rrikostitwita ntweriet għal 8 sigħat meta tinħażen f'temperatura jew ta' bejn 2°C u 8°C jew taħt 25°C, u għas-soluzzjoni finali għall-infuzjoni għal 4 sigħat fit-temperatura tal-kamra.

L-infuzjoni għandha tintuża fi żmien 4 sigħat f'temperatura taħt 25°C.

Il-medicini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Docefrez

- Is-sustanza attiva hi docetaxel
Docefrez 80 mg trab u solvent għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni. Kull kunjett fih 80 mg ta' docetaxel (anhydrous). Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' konċentrat ikun fih 24 mg/ml ta' docetaxel.

Is-solvent fih 35.4% w/w ethanol u polysorbate 80.

Id-dehra ta' Docefrez u l-kontenuti tal-pakkett

Docefrez 80 mg trab u solvent għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni:

Kunjett bit-trab: Docefrez hu trab abjad lajofilizzat, fornuta f'kunjett tal-ħġieġ b'tapp tal-lastku griż bla latex, u sigill aħmar tal-aluminju.

Kunjett bis-solvent: Soluzzjoni ta' 4 ml, ċara u bla kulur fornuta f'kunjett tal-ħġieġ b'tapp tal-lastku griż bla latex u b'sigill tal-aluminju kannella.

Kull pakkett fih: 1 kunjett bit-trab u 1 kunjett bis-solvent.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il- medicina, jekk joghġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

L-informazzjoni li ġejja hija intenzjonata biss għall -persuni professjonali tal-medicina jew tal-kura tas-saħħa.

GWIDA TA' TAGHRIF FUQ IL-PREPARAZZJONI GHALL-UŻU B'DOCEFREZ 80 MG SOLVENT GHAL SOLUZZJONI GHALL-INFUŻJONI

Huwa importanti li taqra l-kontenu tshih ta' din il-proċedura qabel ma tipprepara jew is-soluzzjoni inizjali tal-bidu ta' Docefrez jew l-infuzjoni ta' Docefrez.

1. FORMULAZZJONI

It-trab ta' Docefrez 80 mg hu trab lajofilizzat ta' lewn minn abjad sa abjad jaghti fil-griz li fih 80 mg (flimkien ma' 18% overfill: 94.4 mg) ta' docetaxel (anhydrous). Is-solvent għal Docefrez hu soluzzjoni ta' 35.4% w/w Ethanol (anhydrous) f'Polysorbate 80. Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' konċentrat ikun fih 24 mg ta' docetaxel

2. PREŻENTAZZJONI

Docefrez jigi bħala kunjett li għandu doża wahda.

Kull pakkett ta' Docefrez 80 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni fih kunjett wie hed b'doża wahda ta' docetaxel (anhydrous) (80 mg b'fill li tikkorrispondi għal 94.4 mg) bħala trab lajofilizzat flimkien ma' kunjett b'doża wahda ta' 4.0 ml ta' solvent li jikkonsisti f'35.4% (w/w) ta' Ethanol (anhydrous) f'Polysorbate 80.

L-overfill jiżgura li wara d-dilwizzjoni bil-volum kollu li jista' jin għibed mill-kunjett bis-solvent li jkun miegħu għal Docefrez, ikun hemm soluzzjoni minima rrikostitwita li jista' tin għibed ta' 3.36 ml li jkun fiha 80 mg ta' docetaxel (anhydrous).

Il-kunjetti ta' Docefrez għandhom jinħażnu fi frigġ. Tagħmilhomx fil-friza. Docefrez m'għandux jintuża wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa tal-kartun u l-kunjetti.

2.1 Kunjetti bit-trab ta' Docefrez 80 mg

Docefrez 80 mg trab għal konċentrat għal Soluzzjoni għall-infuzjoni

- Il-kunjett b'Docefrez 80 mg fih trab lajofilizzat ta' lewn minn abjad sa abjad jaghti fil-griz f'kunjett tubulari ta' 15 ml magħmul minn ġieġ bla kulur b'tapp griz tal-lastku ta' 20 mm u ssiġillat b'siġill flip-off ahmar tal-aluminju.
- Kull kunjett ta' Docefrez 80 mg trab fih 80 mg ta' docetaxel (anhydrous) (flimkien ma' 18% overfill: 94.4 mg docetaxel).

2.2 Kunjetti bis-solvent ta' Docefrez 80 mg

Is-solvent għal Docefrez hu 35.4% w/w Ethanol f'Polysorbate 80.

Solvent għal Docefrez 80 mg, Trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni

- Il-kunjett bis-solvent għal Docefrez 80 mg hu kunjett tubulari ta' 5 ml magħmul minn ħġieġ bla kulur ta' tip 1 b'tapp griż tal-lastku tal-bromobutyl ta' 20 mm issi għallat b'siġill blu skur tal-aluminju ta tat-tip flip-off.
- Kull kunjett bis-solvent ta' Docefrez 80 mg fih 4 ml ta' 35.4% w/w ethanol f'Polysorbate 80.

L-overfills huma inklużi biex jiżguraw li, wara d-dilwizzjoni bil-volum kollu tal-kunjett bis-solvent li jkun magħhom, il-volum minimu tal-konċentrat irrikostitwit li jista' jingibed mill kunjett ikun fih 20 mg jew 80 mg ta' docetaxel, rispettivament.

3. RAKKOMANDAZZJONIJIET GĦALL-IMMANIĠĠAR BIL-GALBU

Docefrez hi sustanza kimika għall-użu kontra t-tumuri u, bħal kull sustanza potenzjalment tossika, trid tkun eżerċitata l-kawtela fl-immaniġġjar u fil-preparazzjoni tat-taħlitiet ta' Docefrez. L-użu tal-ingwanti hu rakkomandat.

Jekk konċentrat ta' Docefrez, jew is-soluzzjoni inizjali tal-infużjoni jew l-infużjoni nnifisha tiġi fkuntatt mal-ġilda, aħsel immedjatament u sew bis-sapun u l-ilma. Jekk konċentrat ta' Docefrez, jew is-soluzzjoni inizjali tal-infużjoni jew l-infużjoni innifisha tiġi f'kuntatt mal-mukoza, aħsel immedjatament u sew bl-ilma.

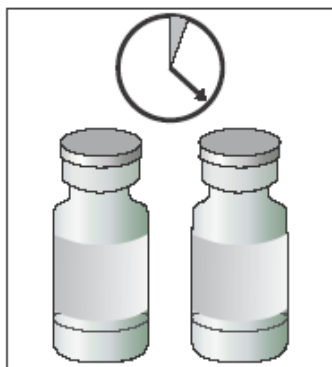
4. PREPARAZZJONI TAL-PRODOTT GĦALL-GHOTI ĠOL-VINA

M'għandek tuża l-ebda tagħmir jew strumenti tal-PVC. Docefrez hu inkompatibbli ma' tagħmir jew strumenti tal-PVC.

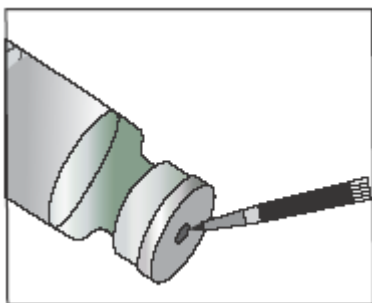
Docefrez trab u solvent għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni hu għall-użu ta' darba biss.

4.1 Preparazzjoni ta' Docefrez, soluzzjoni inizjali (10 mg docetaxel/ml)

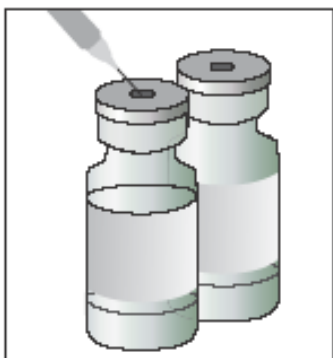
4.1.1 Jekk il-kunjetti kienu maħżuna fil-frigġ, halli n-numru ta' kaxx ta' Docefrez li għandek bżonn f'temperatura ambjentali (taħt 25°C) għal 5 minuti.



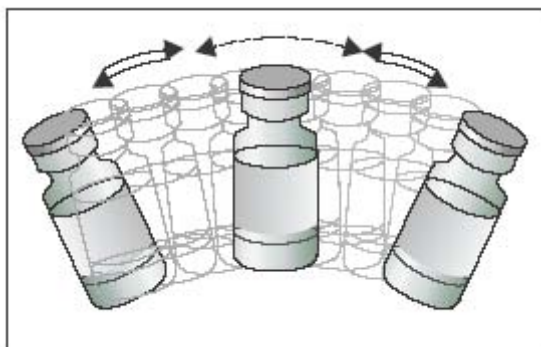
4.1.2 Uża siringa b'labra mwahha magħha u tella' l -kontenut shih tas-solvent ta' Docefrezl, b'mod asettiku, billi taqleb il-kunjett tas-solvent partjalment rasu 'l isfel.



4.1.3 Injetta l-kontenut shih tas-siringa fil-kunjett korrispondenti ta' Docefrez.

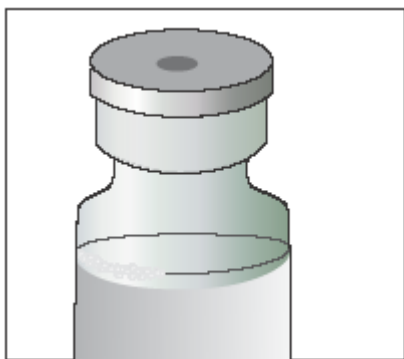


4.1.4 Nehhi s-siringa u l-labra u ċaqlaq tajjeb biex it-trab jinhall kompletament.



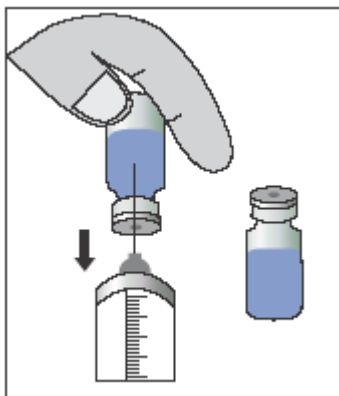
4.1.5 Halli l-kunjett irrikostitwit joqghod għal 5 minuti fit-temperatura tal-kamra (taħt 25°C) u mbagħad iċċekkja li s-soluzzjoni tkun omoġenja u ċara.

Is-soluzzjoni rikostitwita fiha madwar 24 mg/ml ta' docetaxel u għandha tintuża immedjatament wara l-preparazzjoni. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni tat-taħlita bil-lest intweriet għal 8 sigħat meta tinħażen f' temperatura jew ta' bejn 2°C u 8°C jew fit-temperatura tal-kamra (taħt 25°C).



4.2 Preparazzjoni tal-infużjoni

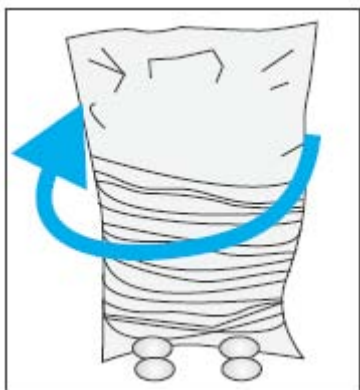
4.2.1 Jista' jkun meħtieġ aktar minn kunjett wiehed ta' soluzzjoni rikostitwita biex tikseb id-doża meħtieġa għall-pazjent. Ibbażat fuq id-doża meħtieġa għall-pazjent espressa f'mg, iġbed b'mod asettiku l-volum korrispondenti min-numru adattat ta' soluzzjonijiet irrikostitwiti billi tuża s-siringi ggradwati mghammra b'labra. Pereżempju, doża ta' 140 mg docetaxel tkun teħtieġ pakkett wiehed ta' 80 mg u tliet pakketti ta' 20 mg. Is-soluzzjoni rikostitwita fiha 24 mg/ml ta' docetaxel (pakkett ta' 20 mg) jew ~ 94 mg/4ml (pakkett ta' 80 mg), li tikkorrispondi ma' volum li jista' jinġibed ta' madwar 20 mg/0.84 ml u 80 mg/3.36 ml.



4.2.2 Injetta l-volum mehtieg tas-soluzzjoni inizjali f'borża jew flixkun tal-infuzjoni ta' 250 ml, li ghandha/ghandu soluzzjoni ta' 5% glukosju jew kloridu tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni ghall-infuzjoni. Jekk hi mehtiega doża akbar minn 200 mg ta' docetaxel, uża volum t'infuzjoni akbar biex tiżgura li ma taqbiżx il-konċentrazzjoni ta' 0.74 mg/ml ta' docetaxel.



4.2.3 Hawwad il-borża jew il-flixkun tal-infuzjoni b'idejk billi iċċaqtaha/iċċaqalqu minn naha għall-oħra.



Prodotto farmaceutico autorizzato

4.2.4 Is-soluzzjoni għall-infużjoni ta' Docefrez għandha tintuża fi żmien 4 sigħat u għandha tingħata b'mod aseptiku b'hala infużjoni fuq medda ta' siegħa f'temperatura ambjentali (taħt 25°C) u f'dawl normali.

4.2.5 Bhal prodotti parenterali kollha, is-soluzzjoni inizjali ta' qabel ta' Docefrez u l-infużjoni għandhom ikunu eżaminati viżwalment qabel l-użu. Soluzzjonijiet li jkollhom xi preċipitat jew fraż zġħir għandhom jintremew.



5. RIMI

Il-materjali kollha li ntuzawha -soluzzjoni u għall-infużjoni għandhom jintremew kif jixraq skont il-proċeduri rakkomandati.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzat