

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' konċentrat fih 20mg docetaxel.

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

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

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

Eċċipjenti b'effett magħruf:

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

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

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tas-sider

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

- kanċer operabbli u li 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 eligibbli biex jirċievu l-kimoterapija skont kriterji stabbiliti internazzjonalment għall-kura primarja ta' kanċer tas-sider li nqabad kmieni (ara sezzjoni 5.1).

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

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

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

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

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

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

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

Kanċer tal-prostata

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

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

Adenokarċinoma ta' l-istonku

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

Kanċer tar-ras u ta' l-għonq

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija:

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

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

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

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

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

Docetaxel jingħata bħala infużjoni tul siegħa kull tliet ġimgħat.

Kanċer tas-sider

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

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

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

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

Kanċer tal-pulmun fejn iċ ċelluli m'humix żgħar

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

Kanċer tal-prostata

Kanċer tal-prostata metastatiku rezistenti għall-kastrazzjoni

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

Kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv għall-ormoni

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

Adenokarċinoma ta' l-istonku

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

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

Kanċer tar-ras u ta' l-għonq

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

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

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

Bidla fid-doża waqt il-kura:

Ġenerali

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

Terapija miżjuda għal kanċer tas-sider

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

Meta jintuża flimkien ma' cisplatin

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

Meta jintuża flimkien ma' capecitabine

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

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

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

Meta jintuża flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil:

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

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

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

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

Pazjenti speċjali

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Anzjani

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Ematoloġija

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

F'kaži 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-teħid ta' miżuri sintommatiċi adatti huwa irrakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

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

F'pazjenti kkurati b'docetaxel flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide (TAC), ir-rati ta' 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 kkomplicata (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 gastro-intestinali

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

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

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

Reazzjonijiet fil-ġilda

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

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

Iż-żamm ta' fluwidu

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

Disturbi respiratorji

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

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

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

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

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

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

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

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

Sistema nervuża

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

Tossicità kardijaka

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

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

Pazjenti b' 4+ glandoli

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

Anzjani

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

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

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

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

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

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

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

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

Eċċipjenti

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml konċentrat

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

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml konċentrat

fi 50 vol % ethanol anhydrous (alkoħol), jiġifieri sa 1.58 g ethanol anhydrous għal kull kunjett, ekwivalenti għal 40 ml ta' birra jew 16-il ml ta' inbid.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml konċentrat

fi 50 vol % ethanol anhydrous (alkoħol), jiġifieri sa 3.16 g ethanol anhydrous għal kull kunjett, ekwivalenti għal 79 ml ta' birra jew 32 ml ta' inbid.

Ta' ħsara għal dawk li jbatu mill-alkoħoliżmu.

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

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

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

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

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

F'każ ta' teħid flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4, jistgħu jiżiedu n-numru ta' reazzjonijiet avversi ta' docetaxel, minħabba t-tnaqqis fil-metaboliżmu. Jekk l-użu fl-istess ħin ta' inibitur qawwi ta' CYP3A4 (eż., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin u voriconazole) ma jistax jiġi evitat, għandu jkun hemm sorveljanza klinika tajba u jista' jkun hemm il-bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' docetaxel waqt il-kura bl-inibitur qawwi ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.4). F'studju farmakokinetiku b'7 pazjenti, it-teħid flimkien ta' docetaxel mal-inibitur qawwi ta' CYP3A4 ketoconazole wassal għal tnaqqis sinifikanti fit-tneħħija ta' docetaxel b'49 %.

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

Nisa li jistgħu joħorġu tqal u rġiel li jkunu qegħdin jirċievu docetaxel għandhom jiġu avżati biex jevitaw li joħorġu tqal, u biex ma jsirux missier ta' tarbija u jekk dan isehh, jinfurmaw lit-tabib li qed jikkurhom immedjatament.

Minħabba r-riskju ġenotossiku ta' docetaxel (ara sezzjoni 5.3), nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodu ta' kontraċezzjoni effettiv waqt it-trattament u għal xahrejn wara t-twaqqif tat-

trattamento b' docetaxel. L-irġiel għandhom jużaw metodu ta' kontraċezzjoni effettiv waqt it-trattamento u għal 4 xhur wara t-twaqqif tat-trattamento b' docetaxel.

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

Studji f'annimali urew li docetaxel jista' jibdel il-fertilità maskili (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, l-irġiel li qed jiġu kkurati bi docetaxel għandhom ifittxu parir għal konservazzjoni ta' l-isperma qabel it-trattamento.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. L-ammont ta' alkohol f'dan il-prodott mediċinali u l-effetti sekondarji ta' dan il-prodott jistgħu jnaqqsu l-hila li ssuq jew thaddem magni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar l-impatt li jista' jkollhom l-ammont ta' alkohol u l-effetti sekondarji ta' dan il-prodott mediċinali fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni u jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jhadmux magni jekk ikollhom dawn l-effetti sekondarji waqt it-trattamento.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà għall-indikazzjonijiet kollha

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

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

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

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

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

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

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

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

Disturbifis-sistema immuni

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

Disturbifis-sistema nervuża

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

Disturbifil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

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

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Reazzjonijiet tas-sit ta' l-infużjoni kienu ġeneralment ħfief u jikkonsistu b'iperpigmentazzjoni zejda, infjammazzjoni, ħmura u ġilda xotta, flebite jew nefha u ħruġ ta' likwidu mill-vina. Iz-żamm tal-fluwidu jinkludi ġrajjet bħan-nefha tal-periferiji u anqas komuni l-effużjoni tal-plewra, tal-perikardju, axxitekif ukoll żieda fil-piż. In-nefha periferika x'aktarx tibda fl-estremittajiet t'isfel u

tista' issir ġeneralizzata b'żieda fil-piż ta' 3 kg jew aktar. Iż-żamm tal-fluwidu jista' jkun kumulattiv fl-inċidenza u s-severità (ara sezzjoni 4.4).

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avveris mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet (G3/4: 5.7%; li jinkludu sepsis u pulmonite, fatali f' 1.7%)	Infezzjoni assoċjata ma' G4 newtopenija (G3/4: 4.6%)	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtopenija (G4: 76.4%); Anemija (G3/4: 8.9%); Newtopenija bid-deni	Tromboċitopenija (G4: 0.2%)	
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva (G3/4: 5.3%)		
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3: 4.1%); Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 4%); Disġewżja(severa: 0.07%)		
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 0.7%)	Insuffiċjenza tal-qalb
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa; Pressjoni għolja; Emoraġija	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtuġh ta' nifs (sever: 2.7%)		
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite (G3/4: 5.3%); Dijarea (G3/4: 4%); Tqalligh (G3/4: 4%); Rimettar (G3/4: 3%)	Stitikezza (severa:0.2%); Uġigh ta' żaqq (sever: 1%); emoraġija gastro-intestinali (severa: 0.3%)	Esofaġite (severa: 0.4%).
Disturbi fil-ġilda u tat-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja; Reazzjonijiet tal-ġilda (G3/4: 5.9%); Mard tad-dwiefer (sever: 2.6%)		
Disturbi muskolu-skeletrali,tal-connectivetissue	Majalgja (severa: 1.4%)	Artralġja	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Żamm tal-fluwidu (sever: 6.5%) Astensja (severa: 11.2%); Uġigh	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni; Uġigh fis-sider, mhux dak tal-qalb (sever: 0.4%)	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avveris mhux komuni
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubina fid-demem (< 5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem (< 4%); G3/4 Żieda fl-AST (< 3%); G3/4 Żieda fl-ALT (< 2%)	

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

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

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

Disturbi fis-sistema nervuża

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

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

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

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

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

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

Sistema tal-Klassifika tal-Organii fid-Database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna ≥ 10% tal-pazjenti	Reazzjonijiet avversi komuni > 1 sa < 10% tal-pazjenti
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet (G3/4: 5%)	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropsenja (G4: 54.2%); Anemija (G3/4: 10.8%); Tromboċitopenija (G4: 1.7%)	Newtropsenja bid-deni
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (mhux severa)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropsenja periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 0.8%);	Newropsenja periferika tal-movimenti (G3/4: 2.5%);
Disturbi fil-qalb		Arritmija (mhux severa)

Sistema tal-Klassifika tal- Organi fid-Database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna ≥ 10% tal-pazjenti	Reazzjonijiet avversi komuni > 1 sa < 10% tal-pazjenti
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh (G3/4: 3.3%); Stomatite (G3/4: 1.7%); Rimettar (G3/4: 0.8%) Dijarea (G3/4: 1.7%);	Stitikezza
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja; Reazzjonijiet tal-ġilda (G3/4: 0.8%);	Mard tad-dwiefer (sever: 0.8%)
Disturbi muskolu-skelettrali u tal-connectivetissue		Majalgja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingham	Astenja (severa: 12.4%); Żamm tal-fluwidu (sever: 0.8%) Ugigh	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demem (<2%)

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 7.8%)		
Disturbi tad-demem u tas- sistema limfatika	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 periferika tas-sensazzjoni (G3: 0.4%)	Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0.4%)	
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-qalb; Arritmija (mhux severa)	
Disturbi vaskulari			Pressjoni baxxa
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh (G3/4: 5%); Stomatite (G3/4: 7.8%); Dijarea (G3/4: 6.2%); Rimettar (G3/4: 5%); Stitikezza		
Disturbi fil-ġilda u fit- tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (sever: 0.4%); Reazzjoni tal-ġilda (mhux severa)		

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connectivetissue		Majalgja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Astenja (severa: 8.1%); Żamm tal-fluwidu (sever:1.2%); Ugħigh	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-dem (< 2.5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-dem (< 2.5%)	G3/4 Żieda fl-AST (< 1%); G3/4 Żieda fl-ALT (< 1%)

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 5.7%)		
Disturbi tad-dem (u tas-sistema limfatika)	Newtopenija (G4: 51.5%); Anemija (G3/4: 6.9%); Trombocitopenija (G4: 0.5%)	Newtopenija bid-deni	
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva (G3/4: 2.5%)		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja		
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3: 3.7%); Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 2%)		
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 0.7%)	Insuffiċjenza tal-qalb
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa (G3/4: 0.7%)	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh (G3/4: 9.6%); Rimettar (G3/4: 7.6%); Dijarea (G3/4: 6.4%); Stomatite (G3/4: 2%)	Stitikezza	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (sever: 0.7%); Reazzjoni tal-ġilda (G3/4: 0.2%)		
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connectivetissue	Majalgja (severa: 0.5%)		

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	Astenja (severa: 9.9%); Żamm tal-fluwidu (sever: 0.7%); Deni (G3/4: 1.2%)	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni; Ugħigh	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demem (2.1%); G3/4 Żieda fl-ALT (1.3%)	G3/4 Żieda fl-AST (0.5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem (0.3%)

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi Komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 32%); Newtropenija bid-deni (tinkludi n-newtropenija assoċjata mad-deni u l-użu ta' l-antibijotiċi) jew newtropenija bis-sepsis	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja	
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rqad	
Disturbi fis-sistema nervuża	Parasteżija; Ugħigh ta' ras; Disġewżja; Ipoestesija	
Disturbi fl-għajnejn	Tidmigh miżjud; Konguntivite	
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-qalb
Disturbi vaskulari	Edima limfatika	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Fgħir l-immieher; Ugħigh fil-faringi u l-laringi; Faringite tal-parti nażali; Qtuġħ ta' nifs; Sogħla; Tnixxija mill-immieher	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh; Dijarea; Rimettar; Stitikezza; Stomatite; Dispepsja; Ugħigh addominali	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja; Eritema; Raxx; Mard tad-dwiefer	
Disturbi muskolu-skelettrali u tal-connectivetissue	Majalgja; Artralġja; Ugħigh fl-estrematijiet; Ugħigh fl-għadam; Ugħigh tad-dahar	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja; Edima periferika; Deni; Għejja; Infjammazzjoni tal-mukoża; Ugħigh; Mard bħall-influwenza; Ugħigh fis-sider; Riħ bid-deni	
Investigazzjonijiet	Żieda fil-piż	

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

Disturbi fil-qalb

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

terapija miżjuda, meta mqabbel ma' 55% tal-fergħa ta' docetaxel biss.

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

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

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

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

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 3.3%)	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropsenja (G3/4: 32%); Anemija (G3/4: 4.9%)	Tromboċitopenija (G3/4: 0.6%); Newtropsenja bid-deni
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3/4: 0.6%)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 0.6%)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropsenja periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 1.2%); Disgewzja (G3/4: 0%)	Newropsenja periferika tal-movimenti (G3/4: 0%)
Disturbi fl-għajnejn		Tidmigh miżjud (G3/4: 0.6%)
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-ventrikolu tax-xellug tal-qalb (G3/4: 0.3%)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Fgħir l-imnieher (G3/4: 0%); Dispneja (G3/4: 0.6%); Sogħla (G3/4: 0%)
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh (G3/4: 2.4%); Dijarea (G3/4: 1.2%); Stomatite/Faringite (G3/4: 0.9%); Rimettar (G3/4: 1.2%)	
Disturbi fil-ġilda u fitt-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (mhux sever)	Raxx esfoljattiv (G3/4: 0.3%)
Disturbi muskolu-skelettrali u tal-connective tissue		Artralġja (G3/4: 0.3%); Majalġja (G3/4: 0.3%)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għejja (G3/4: 3.9%); Żamm tal-fluwidu (sever: 0.6%)	

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġburaf tabellaf kanċertal-prostata b'riskju ogħli avvanzatz mod lokali jew metastatiku sensittiv għall-ormonighal Docetaxel 75 mg/m² flimkien ma' prednisone jew prednisolone u ADT (studju STAMPEDE)

Klassijiet tas-sistemi u tal-organi ta' MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropsenja (G3-4: 12 %) Anaemia Newtropsenja bid-deni (G3-4: 15%)	
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3-4: 1%)
Disturbi fis-sistema endokrinarja		Dijabete (G3-4: 1%)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Anoreksja
Disturbi psikjatriċi	Insomnija (G3: 1%)	

Klassijiet tas-sistemi u tal-organi ta' MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni
Disturbifis-sistemanervuża	Newropatija sensorja periferali (≥G3: 2%) ^a Ugħigh ta' ras	Sturdament
Disturbifl-ghajnejn		Vista m'cajpra
Disturbi fil-qalb		Pressjonibaxxa (G3: 0%)
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Qtugħ ta' nifs (G3: 1%) Sogħla (G3: 0%) Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs (G3: 1%)	Faringite (G3: 0%)
Disturbi gastrointestinali	Dijarea (G3: 3%) Stomatite (G3: 0%) Stitikezza (G3: 0%) Nawsja (G3: 1%) Dispepsja Ugħighfl-addome (G3: 0%) Gass	Rimettar (G3: 1%)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja (G3: 3%) ^a Bidliet fid-dwiefer (G3: 1%)	Raxx
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Mijalgja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letargija (G3-4: 2%) Simtomi bħal tal-influenza (G3: 0%) Asthenja (G3: 0%) Żammatal-fluwidu	Deni (G3: 1%) Kandidja fil-ħalq Ipokalcimja (G3: 0%) Ipofosfatimja (G3-4: 1%) Ipokalmimja (G3: 0%)

^aMill-istudju GETUG AFU15

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 2.4%); Infezzjoni assoċjata man-newtropenija (G3/4: 2.6%)		
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%)	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni hafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 1.5%)		
Disturbi fis-sistema nervuża	Disgewżja (G3/4: 0.6%); Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: < 0.1%)	Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0%);	Sinkope (G3/4: 0%); Newrotossicità (G3/4: 0 %) Hedla ta' nghanas (G3/4: 0%)
Disturbi fl-ghajnejn	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		Soghla (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%)	
Disturbifil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja li tippersisti: < 3%); Mard fil-ġilda (G3/4: 0.6%); Mard tad-dwiefer (G3/4: 0.4%)		
Disturbi muskolu-skelettrali u tat-tessuti konnettivi	Majalġja (G3/4: 0.7%); Artralġja (G3/4: 0.2%)		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Amenorreja (G3/4: NA)		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja (G3/4: 10.0%); Deni (G3/4: NA); Edima periferika (G3/4: 0.2%)		
Investigazzjonijiet		Żieda fil-piż (G3/4: 0 %); Tnaqqis fil-piż (G3/4: 0.2 %)	

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

Disturbi fis-sistema nervuża

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

Fl-istudju GEICAM 9805 in-newropatija periferika tas-sensazzjoni li bdiet matul il-perijodu ta' trattament baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjonif 10 pazjenti (1.9%) fil-fergħa TAC u f' 4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta'

osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur), in-newropatija periferika tas-sensazzjoni giet osservata li kienet għada għaddejja f'3 pazjenti (0.6%) fil-fergħa TAC, u f'pazjenti 1 (0.2%) fil-fergħa FAC.

Disturbi fil-qalb

Fl-istudju TAX 316, 26 pazjent (3.5%) fil-fergħa tat-TAC u 17-il pazjent (2.3%) fil-fergħa tal-FAC esperjenzaw insuffiċjenza kongestiva tal-qalb. Il-pazjenti kollha minbarra pazjent wiehed f'kull fergħa ġew iddijanostikati b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb wara aktar minn 30 jum tal-perijodu tal-kura. Żewġ pazjenti fil-fergħa tat-TAC u 4 pazjentifil-fergħa tal-FAC mietu kawża ta' insuffiċjenza tal-qalb. Fl-istudju GEICAM 9805, 3 pazjenti (0.6 %) fil-fergħa ta' TAC u 3 pazjenti (0.6 %) fil-fergħa ta' FAC żviluppaw insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (*congestive heart failure-CHF*) waqt il-perjodu ta' osservazzjoni. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) ebda pazjent ma kellu CHF fil-fergħa TAC u pazjent wiehed fil-fergħa ta' TAC miet kawża ta' kardjomijopatia mwessa' u ġie osservat li pazjent 1 (0.2 %) kien qed ibati minn CHF fil-fergħa FAC.

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

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

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

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

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

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

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

Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

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

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

Fl-istudju TAX316, l-astinja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija giet irrappurtata f'236 minn 744 pazjentfuq TAC

(31.7%) u f'180 minn 736 pazjent fuq FAC (24.5 %). Fl-ahhar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 8 snin), l-astinja kienet osservata li kienet għada għaddejja f'29 pazjent TAC (3.9%) u f'16-il pazjent (2.2%) fil-fergħa FAC.

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

Limfoedima li bdiet matul il-perijodu ta' trattament baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni f'5 pazjenti (0.9 %) fil-fergħa TAC u f'2 pazjenti (0.4 %) fil-fergħa FAC. Fl-ahhar tal-perijodu ta' osservazzjoni, il-limfoedima kienet osservata li kienet għada għaddejja f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa TAC u f'pazjent 1 (0.2 %) fil-fergħa FAC.

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

Lewkimja akuta/Sindrome ta' majilodisplastik.

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

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

Kumplikazzjonijiet newtropeniċi

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

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

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

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni assoċjata man-newtropsenja; Infezzjoni (G3/4: 11.7%)	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija (G3/4: 20.9%); Newtropsenja (G3/4: 83.2%); Tromboċitopenja (G3/4: 8.8%); Newtropsenja 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	Newropsenja periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 8.7%)	Sturdament (G3/4: 2.3%); Newropsenja periferika tal-movimenti (G3/4: 1.3%)
Disturbi fl-għajnejn		Tidmigh miżjud (G3/4: 0%)
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Nuqqas ta' smigh (G3/4: 0%)
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 1.0%).
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea (G3/4: 19.7%); Tqalligh (G3/4: 16%); Stomatite (G3/4: 23.7%); Rimettar (G3/4: 14.3%)	Stitikezza (G3/4: 1.0 %); Ugigh gastro-intestinali (G3/4: 1.0%); Esofagite/disfagja/odinofagja (G3/4: 0.7%)
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda	Alopeċja (G3/4: 4.0%)	Raxx bil-ħakk (G3/4: 0.7%); Mard tad-dwiefer (G3/4: 0.7%); Esfoljazzjoni tal-gilda (G3/4: 0%)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letargija (G3/4: 19.0%); Deni (G3/4: 2.3%); Żamm tal-fluwidu (sever/li jpoġġi l-ħajja f'periklu: 1%)	

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

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

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

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

- Kimoterapija induttiva segwita bi radjuterapija (TAX323)

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4:6.3%); Infezzjoni bin-newtropenija		
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Ugħ tal-kanċer (G3/4: 0.6%)	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 76.3%) Anemija (G3/4: 9.2%); Tromboċitopenija (G3/4: 5.2%)	Newtropenija bid-deni	
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (mhux severa)	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 0.6%)		
Disturbi fis-sistema nervuża	Disgewżja /Parosmja Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4:0.6%)	Sturdament	
Disturbi fl-ghajnejn		Tidmigh miżjud Konguntivite	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Nuqqas ta' smigh	
Disturbi fil-qalb		Mard iskemiku tal-mijokardju (G3/4:1.7%)	Arritmija (G3/4: 0.6%)
Disturbi vaskulari		Mard tal-vini (G3/4: 0.6%)	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh (G3/4:0.6%) Stomatite (G3/4:4.0%) Dijarea (G3/4:2.9%) Rimettar (G3/4:0.6%)	Stitikezza; Esofagite/disfagja/ odinofagja (G3/4:0.6%); Ugħ addominali; Dispepsja; Emoragija gastrointestinali (G3/4:0.6%);	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja (G3/4:10.9%)	Raxx bil-hakk; Ġilda xotta; Ġilda esfoljattiva (G3/4:0.6%)	
Disturbi muskolu-skeletrali u tal- <i>connective tissue</i>		Majalġja (G3/4: 0.6%)	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letarġija (G3/4:3.4%); Deni (G3/4: 0.6%); Żamm tal-fluwidu; Edima		
Investigazzjonijiet		Żieda fil-piż	

- Kimoterapija Induttiva segwita bi kimoradjuterapija (TAX324)

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 3.6%);	Infezzjoni bin-newtopenija	
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Ugħigh tal-kanċer (G3/4: 1.2%)	

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtopenija (G3/4: 83.5%); Anemija (G3/4: 12.4%); Tromboċitopenija (G3/4: 4.0%) Newtopenija 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 periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 1.2%)	Sturdament (G3/4: 2.0%) Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0.4%);	
Disturbi fl-ġhajnejn		Tidmigh miżjud;	Konguntivite
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Nuqqas ta' smigh (G3/4: 1.2%);		

Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 2.0%)	Mard iskemiku tal-mijokardju
Disturbi vaskulari			Disturbi fil-vini
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh (G3/4: 13.9%); Stomatite (G3/4: 20.7%); Rimettar (G3/4: 8.4%); Dijarea (G3/4: 6.8%); Esofagite/disfaġja/odinofaġja (G3/4: 12.0%); Stitikezza (G3/4: 0.4%);	Dispepsja (G3/4: 0.8%); Ugħigh gastro-intestinali (G3/4: 1.2%); Emoragija 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; Deskvamazzjoni tal-ġilda	
Disturbi muskolu-skelettrali u tal-connective tissue		Majalgja (G3/4: 0.4%)	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letargija (G3/4: 4.0%); Deni (G3/4: 3.6%); Żamm tal-fluwidu (G3/4: 1.2%); Edima (G3/4: 1.2%)		
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-piż		Żieda fil-piż

L-esperjenza wara li tpoġġa fis-suq

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

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

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

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

Disturbi fis-sistema immuni

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

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

Disturbi fis-sistema nervuża

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

Disturbi fl-ġhajnejn

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

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

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

Disturbi fil-qalb

Każijiet rari ta' infart mijokardijaku kienu irrapportati.

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

Disturbi vaskulari

Ġrajjet tromboemboliċi kienu rarament irrapportati.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Sindromu ta' dieqa respiratorja akutau każijiet ta' pulmonite/pnewmonja tal-interstizjum, mard interstizjali tal-pulmun, fibrozi tal-pulmunu insuffiċjenza respiratorja, xi kultant fatali, kienu rarament irrapportati. Każijiet rari ta' pneumonite dovut għar-radjażzjoni ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jieħdu konkomittantement ir-radjoterapija.

Disturbi gastro-intestinali

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

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

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

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

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

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

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

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja

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

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Recall phenomena tar-radjażzjoni kienu rarament irrapportati.

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

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

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Ġew irrapportati każijiet ta' żbilanċ fl-elettroliti. Ġew irrapportati każijiet ta' iponatrimja, l-aktar assoċjati b'deidratazzjoni, rimettar u pulmonite. Ġew osservati ipokalmija, ipomanjesimja u ipokalcimja, hafna drabi assoċjati ma' disturbi gastrointestinali u b'mod partikolari mad-dijarea. Ġie rrapportat is-sindromu ta' tkissir tat-tumur, li jista' jkun fatali (frekwenza mhux magħrufa).

Disturb muskolu-skelettriku

Mijosite ġiet irrapportata b'docetaxel (frekwenza mhux magħrufa).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Kien hemm ftit rapporti ta' dożaġġ eċċessiv. M'hemmx antidot magħruf kontra doża eċċessiva ta' docetaxel. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jinżamm f'ċentru speċjalizzat u l-funzjoni ta' l-organi vitali għandha tkun immoniterjata. F'każijiet ta' dożaġġ eċċessiv, il-ġrajjet avversi jistgħu jiġu mistennija li jmorru għall-aġġar. Il-kumplikazzjonijiet primarji u antiċipati ta' doża eċċessiva jikkonsistu f'trażżin tal-mudullun ta' l-għadam, newrotossiċità periferika 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. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

Effetti farmakodinamiċi

Docetaxel instab li huwa ċitotossiku *in vitro* għall-linji ċellulari ta' tumuri li huma derivati mill-ġrieden u l-bniedem, u kontra ċelluli umani meħudin minn tumuri hekk kif dawn ikunu tneħħew, fi studji klonogeniċi fil-laboratorju. Docetaxel jinstab f'livelli għoljin fiċ-ċelluli fejn idum għal tul ta' żmien. Barra minn hekk, docetaxel instab li huwa attiv fuq xi linji ċellulari, iżda mhux kollha, billi jżid il-produzzjoni tal-glikoproteina p, li s-sinteżi 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 t'attività fuq it-tumuri esperimentali, kontra tumuri mlaqqmin u avvanzati derivati mill-ġrieden u mill-bniedem.

Effikaċja klinika u sigurtà

Il-kanċer tas-sider

Docetaxel użat flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide: terapija miżjuda

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

Id-data minn studju f'centri multipli, fejn kemm il-pazjenti kif ukoll l-investigaturi kienu jafu x'mediċini qed jintużaw, u l-pazjenti tqassmu mingħajr għażla, isahhu l-użuta' docetaxel għat-trattament miżjud f'pazjenti li għandhom kanċer tas-sider li nfirex fil-glandoli limfatiċi u li huwa operabbli b'KPS ta' $\geq 80\%$, minn 18 sa 70 sena fl-età. Wara t-tqassim tal-pazjenti skont in-numru ta' glandoli limfatiċi effettwati (1-3, 4+), 1491 pazjent kienu mqassma mingħajr għażla biex jirċievu jew docetaxel 75 mg/m^2 siegħa wara doxorubicin 50 mg/m^2 u cyclophosphamide 500 mg/m^2 (il-fergħa TAC), jew doxorubicin 50 mg/m^2 segwit minn fluorouracil 500 mg/m^2 u cyclophosphamide 500 mg/m^2 (il-fergħa FAC). Iż-żewġ gruppi kienu ngħataw il-kura darba kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli. Docetaxel kien ingħata bħala infużjoni tul siegħa, waqt li l-prodotti mediċinali l-oħra kienu ngħataw bħala bolus fil-vini fl-ewwel jum. G-CSF kien ingħata bħala profilassi sekondarja lill-pazjenti li żviluppaw newtopenija komplikata (newtopenija bid-deni, newtopenija fit-tul jew infezzjoni). Il-pazjenti fil-fergħa TAC irċewew 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 reċetturi pożittivi għal estrogen u/jew progesterone ingħataw tamoxifen 20 mg kuljum sa 5 snin. Ir-radjuoterapija miżjuda kienet preskritta skont il-prattiċi awtorevoli fiċ-ċentri li ipparteċipaw fl-istudju u dan ingħata lil 69% tal-pazjenti li ħadu TAC u 72% tal-pazjenti li ħadu FAC. Saru żewġ analisi temporanji u analisi finali wahda. L-ewwel analisi temporanja giet ippjanata 3 snin wara d-data li fiha nofs il-pazjenti għall-istudju ġew irreġistrati. It-tieni analisi temporanja saret wara li ġew irrekordjati b'kollox 400 ġrajja DFS, li wassal għal perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament medjan ta' 55 xahar. L-analisi finali saret meta l-pazjenti kollha għalqu l-10 sena ta' viżita' ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament (sakemm ma kellhomx ġrajja DFS jew ma marrux aktar għall-viżita' ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament). Is-sopravivenza mingħajr mard (DFS) kienet il-punt tal-waqfien ewlieni tal-effikaċja u s-sopravivenza totali (OS) kienet il-punt tal-waqfien sekondarju tal-effikaċja.

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

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

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

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

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

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

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

1060 pazjent ġew magħżula b'mod arbitrarju biex jirċievu jew docetaxel 75 mg/m² mogħti siegħa wara doxorubicin 50 mg/m² u cyclophosphamide 500 mg/m² (539 pazjent fil-fergħa tat-TAC), jew doxorubicin 50 mg/m² segwit minn fluorouracil 500 mg/m² u cyclophosphamide 500 mg/m² (521 pazjent fil-fergħa tal-FAC), bħala kura miżjuda f'pazjenti b'kanċer operabbli fis-sider li ma nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider u li għandhom riskju għoli ta' rikaduta skont il-kriterji St.Gallen tal-1998 (daqs tat-tumur >2 cm u/jew RE u RP negattivi u/jew grad għoli istoloġiku/nukleari (grad 2 sa 3) u/jew età <35 sena). Iż-żewġ skedi ta' dożaġġ ġew mogħtija darba kull 3 ġimghat għal 6 ċikli. Docetaxel ġie mogħti bħala infużjoni ta' siegħa, il-prodotti mediċinali kollha l-oħra ġew mogħtija minn ġol-vini fil-jum 1 kull tliet ġimghat. Il-prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF ġiet magħmula obbligatorja fil-fergħa tat-TAC wara li b'mod arbitrarju ġew magħżula 230 pazjent. L-inċidenza ta' newtropsenja ta' Grad 4, newtropsenja bid-deni u infezzjoni newtropsenika naqset fil-pazjenti li rċewew il-prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF (ara sezzjoni 4.8). Fiż-żewġ fergħat, 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 ħadu 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.

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

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

Fil-medjan taż-żmien ta' osservazzjoni ta' 77 xahar, is-sopravivenza totali (OS – *overall survival*) kienet itwal fil-fergħa ta' TAC, bil-pazjenti kkurati b'TAC ikollhom tnaqqis ta' 24 % fir-riskju ta'

mewt meta mqabbel ma' dawk ta' FAC (proporzjon ta' riskju = 0.76, 95% CI (0.46-1.26, p = 0.29). Madankollu ma kienx hemm differenza sinifikanti bejn iż-żewġ ferġat fid-distribuzzjoni ta' OS. Fil-medjan taż-żmien ta' ossevazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur, pazjenti kkurati b'TAC kellhom tnaqqis ta' 9% fir-riskju ta' mewt meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b' FAC (proporzjon ta' periklu = 0.91, 95% CI (0.63-1.32)).

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

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

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

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

Grupp sekondarju ta' pazjenti	Numru ta' pazjenti fil-grupp tat-TAC	Sopravivenza mingħajr mard	
		Proporzjon ta' riskju*	95% CI
Totali	539	0.68	0.49-0.93
Kategorija ta' età 1			
<50 sena	260	0.67	0.43-1.05
≥50 sena	279	0.67	0.43-1.05
Kategorija ta' età 2			
<35 sena	42	0.31	0.11-0.89
≥35 sena	497	0.73	0.52-1.01
L-istat tar-riċettur ormonali			
Negattiv	195	0.7	0.45-1.1
Pożittiv	344	0.62	0.4-0.97
Daqs tat-tumur			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Grad istoloġiku			
Grad 1 (jinkludi meta ma ġiex valutat il-grad)	64	0.79	0.24-2.6
Grad 2	216	0.77	0.46-1.3
Grad 3	259	0.59	0.39-0.9
Stat ta' menopawża			
Qabel il-menopawża	285	0.64	0.40-1
Wara l-menopawża	254	0.72	0.47-1.12

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

Ġew magħmula analiżi ta' sħarriġ tas-sottogrupp għas-sopravivenza mingħajr mard għal 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-value

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 gie stmat gie użat il-mudell Cox ta' riskju proporzjonali bil-grupp ta' kura bħala l-fattur.

Docetaxel meta jintuża wahdu

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

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

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

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

Studju fil-fażi III, magħmul f'ċentri multipli, fejn kemm il-pazjenti kif ukoll l-investigaturi kienu jafu x'mediċini qed jintużaw, u li il-pazjenti tqassmu mingħajr għażla, sar biex il-monoterapija b'docetaxel titqabbel ma' paclitaxel fit-trattament 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 effettwata r-rata totali tar-riżultati u l-punt ewlieni tal-waqfien (32% kontra 25%, p = 0.10), docetaxel tawwal iż-żmien medjan għall-avvanz (24.6 ġimgħat kontra 15.6 ġimgħat; p < 0.01) u ż-żmien medjan ta' kemm għexu (15.3 xhur kontra 12.7 xhur; p = 0.03). Aktar għajjet avversi ta' grad 3/4 kienu innotati b'docetaxel bħala monoterapija (55.4%) meta mqabbel ma' paclitaxel (23%).

Docetaxel użat flimkien ma' doxorubicin

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

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

F'dan l-istudju, l-fergħa AT uriet inċidenza 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 uġiġ (2.8% kontra 0%), mill-fergħa AC. Minn naha l-oħra, il-fergħa AC uriet inċidenza oghla ta' anemija severa (15.8% kontra 8.5%) mill-fergħa 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 ġraw f'pazjent wiehed fil-fergħa AT (insuffiċjenza kongestiva tal-qalb) u f'4 pazjenti fil-fergħa AC (1 dovut għal xokk settiku u 3 minhabba insuffiċjenza kongestiva tal-qalb).

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

Docetaxel użat flimkien ma' trastuzumab

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

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

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

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

²Is-sopravivenza medjana u stmata

Docetaxel użat flimkien ma' capecitabine

It-data minn studju wiehed f'centru multipli fil-faži III, ta' studju kliniku, u li sar minghajr għażla u li kien ikkontrollat, issostni l-użu ta' docetaxel flimkien ma' capecitabine għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat lokalmment jew dak metastatiku, wara li falliet 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 tal-fergħa fliemkien bit-trattament ta' docetaxel + capecitabine flimkien (p = 0.0126). Is-sopravivenza medjana kienet ta' 442 jum (docetaxel + capecitabine) kontra 352 jum (docetaxel waħdu). Ir-rati totali u oġġettivi ta' rispons fil-popolazzjoni mqassma minghajr għażla (kif stmat mill-investigatur) kienu 41.6% (docetaxel + capecitabine) kontra 29.7% (docetaxel waħdu); p = 0.0058. Iż-żmien biex jintlaħaq il-mard progressiv kien superjuri bid-docetaxel u capecitabine flimkien (p < 0.0001). It-tul ta' żmien medjan għal progressjoni kien ta' 186 jiem (docetaxel + capecitabine) kontra ta' 128 jiem (b'docetaxel biss).

Kanċer tal-pulmun li mhux ikkaratterizzat b'ċelluli żgħar

Pazjenti ittrattati preċedement bil-kimoterapija u bir-radjuterapija jew minghajrha

F'studju fil-faži III, f'pazjenti ttrattati preċedement, iż-żmien biex isir il-progressjoni (12.3 ġimgħat kontra 7 ġimgħat) u s-sopravivenza totali kienu sinifikament itwal b'docetaxel f'doża ta' 75 mg/m² komparati ma' l-aqwa kura supportiva (AKS). Ir-rata ta' sopravivenza ta' sena kienet b'mod sinifikattiv itwal b'docetaxel (40%) kontra l-AKS (16%). Kien hemm inqas użu tal-morfina għall-uġiġħ (p < 0.01), sustanzi għall-uġiġħ mhux tat-tip tal-morfina (p < 0.01), prodotti mediċinali oħra relatati mal-marda (p = 0.06) u r-radjuterapija (p < 0.01), f'pazjenti ittrattati b'docetaxel b'doża ta' 75 mg/m², komparat ma' dawk fuq l-AKS.

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

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

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

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analizi statistika
Sopravivenza totali (L-aħħar stadju primarju tal-proċess):			
Sopravivenza medjana (xhur)	11.3	10.1	Riskju Proporzjonali: 1.122 [97.2% CI: 0.937; 1.342]*
Sopravivenza ta' Sena (%)	46	41	Differenza fit-Trattament: 5.4% [95% CI: -1.1; 12.0]
Sopravivenza ta' Sentejn (%)	21	14	Differenza fit-Trattament: 6.2% [95% CI: 0.2; 12.3]

Il-hin medjan għall-progressjoni (gimghat):	22.0	23.0	Riskju Proporzjonali: 1.032 [95% CI: 0.876; 1.216]
Ir-rata totali tar-rispons (%)	31.6	24.5	Differenza fit-Trattament: 7.1% [95% CI: 0.7; 13.5]

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

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

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

Kanċer tal-prostata

Kanċer tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni

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

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

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

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

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

Numru ta' pazjenti	141	134	137
Ir-rata tar-rispons tat-tumur (%)	12.1 (7.2-18.6)	8.2 (4.2-14.2)	6.6 (3.0-12.1)
95% CI	0.1112	0.5853	--
p-value*			

[†]Stratified log rank test

*Threshold for statistical significance=0.0175

**PSA: Prostate-Specific Antigen

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

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

Kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv għall-ormon

Studju STAMPEDE

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

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

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

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

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

Ir-riżultati ta' effikaċja f'pazjentib'kanċer tal-prostatametastatiku għall-ferġha ta' docetaxel kontra l-ferġha ta' kontroll huma mqassra fil-tabella li ġejja:

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

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

Punt finali	Docetaxel+kura standard	Kura standard waħidha
Medjan (xhur) 95% CI	20.4 16.8-25.2	12 9.6-12
Adjusted hazard ratio 95% CI p-value ^a	0.66 (0.57-0.76) < 0.001	

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

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

Studju CHAARTED

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

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

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

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

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

Endpoint	Docetaxel+ADT	ADT alone
Numru ta' pazjenti	397	393
Medjan ta' sopravivenza totali (xhur)		
Il-pazjenti kollha	57.6	44.0
95% CI	49.1-72.8	34.4-49.1
Adjusted hazard ratio	0.61	--
95% CI	(0.47-0.80)	--
p-value ^a	0.0003	--
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Medjan (xhur)	19.8	11.6
95% CI	16.7-22.8	10.8-14.3
Adjusted hazard ratio	0.60	--
95% CI	0.51-0.72	--
p-value*	P<0.0001	--

Endpoint	Docetaxel+ADT	ADT alone
Rispons ta' PSA ** wara 6 xhur – N(%) p-value ^{a*}	127 (32.0) <0.0001	77 (19.6) --
Rispons ta' PSA ** wara 12-il xhur – N(%) p-value ^{a*}	110 (27.7) <0.0001	66 (16.8) --
Żmien sa kanċer tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni ^b Medjan (xhur) 95% CI Adjusted hazard ratio 95% CI p-value ^{a*}	20.2 (17.2-23.6) 0.61 (0.51-0.72) <0.0001	11.7 (10.8-14.7) -- -- --
Żmien sa progressjoni klinika ^c Medjan (xhur) 95% CI Adjusted hazard ratio 95% CI p-value ^{a*}	33.0 (27.3-41.2) 0.61 (0.50-0.75) <0.0001	19.8 (17.9-22.8) -- -- --

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

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

* p-value għal skop deskrittiv.

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

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

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

Adenokarċinoma ta' l-istonku

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

L-Effikaċja ta' docetaxel fit-trattament ta' pazjenti b'adenokarcinoma ta' l-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)
Estimu ta' sentejn (%)	18.4	8.8
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI)	1.293 (1.041-1.606)	
*p-value	0.0201	
Ir-rata totali ta' rispons (CR+PR) (%)	36.7	25.4
p-value	0.0106	
Mard progressiv b'hal l-aħħar rispons totali (%)	16.7	25.9

*Unstratified logrank test

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

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

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

Kanċer tar-ras u ta' l-għonq

• Kimoterapija Induttiva segwita bi radjuterapija (TAX323)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel fit-trattament induttiv ta' pazjenti li kellhom kanċer tat-tip squamous cell tar-ras u l-għonq (SCCHN), kienu evalwati fil fażi III ta' studju magħmul minn ċentri multipli, fejn kemm l-investigatur kif ukoll il-pazjent kienu jafu x' medicini qed jintużaw, u fejn il-pazjenti tqassmu mingħajr għażla (TAX323). F'dan l-istudju, 358 pazjent li kellhom SCCHN inoperabbli u lokalment avanzat u b'performance status ta' WHO ta' 0 jew 1, tqassmu lil waħda miż-żewġ friegħi tat-trattament mingħajr għażla. Pazjenti tal-fergħa ta' docetaxel ingħataw docetaxel (T) 75 mg/m², segwit minn cisplatin (P) 75 mg/m², segwit minn 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² kuljum b'hal infużjoni kontinwa għal 5 ijiem. Din is-sistema ta' kura ingħatat kull tliet ġimgħat għal 4 ċikli fil-każ li, ta' l-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 tal-fergħa kompettitiva rċevew cisplatin (P) 100 mg/m² segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² kuljum għal 5 ijiem. Din is-sistema ta' kura ingħatat kull tliet ġimgħat għal 4 ċikli fil-każ li, ta' l-anqas, rispons 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 (PF/RT). It-terapija lokoreġjonali bir-radjazzjoni kienet mogħtija jew permezz ta' sistemi ta' frazzjoni konvenzjonali (1.8 Gy - 2.0 Gy darba kuljum, 5 ijiem fil-ġimgħa sa doża totali ta'

66 to 70 Gy), jew bhala terapija ta' radjazzjoni mghaġġla/iperfrazzjonata (darbtejn kuljum, b'intervall minimu ta' interfraction ta' 6 sigħat, 5 ijiem fil-ġimgha). Total ta' 70 Gy kien irrakkomandat għal sistemi ta' trattamenti mghaġġla u 74 Gy għal skemi iperfrazzjonati. It-tneħħija kirurġika tat-tumur kienet permessa wara l-kimoterapija, qabel jew wara r-radjuoterapija. Il-pazjenti tal-fergħa ta' TPF irċewew 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 tal-fergħa ta' TPF, meta mqabbel mal-grupp ta' PF, $p = 0.0042$ (PFS medjan: 11.4 kontra 8.3 xhur, rispettivament) b'tul ta' żmien 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 tal-fergħa PF (OS medjan: 18.6 kontra 14.5 xhur, rispettivament), b'naqqis tar-riskju ta' mortalità b'28%, $p = 0.0128$. Ir-risultati ta' l-effikaċja huma murija fit-tabella hawn taħt:

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

L-aħħar stadju tal-proċess	docetaxel + Cis + 5-FU n = 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) *p-value	0.70 (0.55-0.89) 0.0042	
Sopravivenza madjana (xhur) (95%CI)	18.6 (15.7-24.0)	14.5 (11.6-18.7)
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI) **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)
	0.006	
L-aħjar rizultat shiħ bit-trattament studjat [kimoterapija +/- radjuoterapija] (%) (95%CI) ***p-value	72.3 (65.1-78.8)	58.6 (51.0-65.8)
	0.006	
It-tul medjan taż-żmien għar-rispons tal-kimoterapija ± radjuoterapija (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 huwa favur docetaxel + cisplatin + 5-FU

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

**Logrank test

***Chi-square test

Il-parametri tal-kwalità tal-hajja

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

Il-parametri tal-benefiċċju kliniku

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

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

- Kimoterapija Induttiva segwita bi radjuterapija (TAX323)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel fit-trattament induttiv ta' pazjenti li kellhom kanċer tat-tip squamous cell tar-ras u l-għonq (SCCHN) lokalment avanzat kienu evalwati fil-fażi III ta' studju, open-label magħmul minn ċentri multipli, u fejn il-pazjenti tqassmu mingħajr għażla (TAX324). F'dan l-istudju, 501 pazjent li kellhom SCCHN inoperabbli u lokalment avanzat u b'performance status ta' WHO ta' 0 jew 1, tqassmu lil waħda miż-żewġ friegħi tat-trattament mingħajr għażla. Il-popolazzjoni ta' l-istudju hija magħmula minn pazjenti b'marda li teknikalment ma tistax titneħħa, minn pazjenti bi probabilita baxxa ta' kura kirurġika u minn pazjenti bi skop ta' preservazzjoni ta' l-organi. L-effikaċja u s-sigurtà konsiderata tindirizza biss l-aħħar studju ta' proċess ta' sopravivenza u s-suċċess ta preservazzjoni ta' l-organi ma kienx indirizzat formalment. Pazjenti tal-fergħa ta' docetaxel ingħataw docetaxel (T) 75 mg/m² 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 kollhafejn it-tumur m'avvanzax, ingħataw (CRT), skont il-protokol (TPF/CRT). Pazjenti tal-fergħa kompettitiva rċewew 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 friegħi tat-trattament ingħataw CRT għal 7 ġimgħat wara il-kimoterapija induttiva, b'intervall minimu ta' 3 ġimgħat u mhux aktar tard minn 8 ġimgħat mill-bidu ta' l-aħħar ċiklu (jum 22 sa jum 56 ta' l-aħħar ċiklu). Matul ir-radjuterapija, carboplatin (AUC 1.5) kien jingħata kull ġimgħa bħala infużjoni fil-vini fuq tul ta' siegħa sa massimu ta' 7 dozi. Ir-radjazzjoni kienet mogħtija permiss ta' apparat megavoltage b'użu kuljum ta frazzjoni (2 Gy kull jum, 5 jiem fil-ġimgħa għal 7 ġimgħat, għad doża totali ta' 70-72 Gy). Il-kirurġija fuq sit primarju tal-marda u/jew l-għonq huwa kunsidrat f'kull hin wara it-teħid komplet ta' CRT. Il-pazjenti kollha tal-fergħa ta' docetaxel fl-istudju kienu mogħtija antibijotiċi profilatiċi. L-aħħar stadju primarju effikaċju tal-proċess f'dan l-istudju, l-aħjar sopravivenza (OS), kien b'mod sinifikattiv itwal (log-rank test, p=0.0058) fil-fergħa ta' docetaxel, meta mqabbel mal-grupp ta' PF (OS medjan: 70.6 kontra 30.1 xhur rispettivament) b'tnaqqis tar-riskju ta' mortalità b'30% meta mqabbel ma' dak tal-fergħa PF (Il-proporzjon tar-riskju (HR) = 0.70, 95% confidence interval (CI) = 0.54-0.90) l-aħjar tul medjan tal-perijodu ta' osservazzjoni ta' 41.9 xhur. L-aħħar stadju sekondarju, PFS, wera tnaqqis tar-riskju mingħajr avvanz u mortalità ta' 29% u titjib ta' 22 xhur tal-medjan PFS (35.5 xhur għal TPF u 13.1 ta' PF). Din kienet ukoll statistikament sinifikanti bi HR ta' 0.71; 95% CI 0.56-0.90; log-rank test p = 0.004. Ir-riżultati ta' l-effikaċja huma muriġa fit-tabella hawn taħt:

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

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

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

*Log-rank test mhux aġġustat

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

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

NA - Ma jgħodd x f'dan il-każ.

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-komportament farmakokinetiku ta' docetaxel kien studjat f'pazjenti bil-kanċer wara l-għoti ta' 20 sa 115 mg/m² fil-faži I ta' l-istudji. Il-profil kinetiku ta' docetaxel huwa indipendenti mid-doża użata u huwa konsistenti ma' mudell farmakokinetiku bi tliet oqsma, biż-zmien kemm idum biex jonqos bin-nofs fil-livell tad-demem għall-fażijiet α , β u γ (terminali) huwa ta' 4 minuti, 36 minuta u bejn 11.1 sigħat u 17.5-il siegħa, rispettivament, meta jittiehdu kampjuni sa 24 siegħa. Studju addizzjonali li jivvaluta l-farmakokinetiċi ta' docetaxel f'doži simili (75 – 100 mg/m²) f'pazjenti, ižda fuq intervall ta' żmien itwal (aktar minn 22 jum) sab half life ta' eliminazzjoni terminali medja itwal bejn 91 u 120 siegħa. Il-faži ta' l-aħħar hija dovuta partjalment għall-effluss relattivament bil-mod ta' docetaxel mill-kompartiment periferika.

Distribuzzjoni

Wara l-għoti ta' doża ta' 100 mg/m² li ngħatat bħala infużjoni fi żmien siegħa, l-ogħla livell medju fil-plazma kien ta' 3.7 µg/ml b'AUC korrispondenti ta' 4.6 sigħat.µg/ml. Il-valuri medji tat-tneħħija totali mill-ġisem u l-volum ta' distribuzzjoni meta jintlaħaq stat stabbli u miżmum kienu 21 l/siegħa/m² u

1131 l, rispettivamente. Varjazzjoni bejn individwu u iehor fit-tnehhija totali tas-sustanza mill-gisem kien ta' madwar 50%. Docetaxel huwa iktar minn 95% marbut mal-proteini tal-plazma.

Eliminazzjoni

Studju b'¹⁴C-docetaxel sar fi tliet pazjenti bil-kanċer. Docetaxel tneħħa kemm fl-awrina kif ukoll fl-ippurgar, wara l-metaboliżmu ossidattiv, permezz tas-sistema t'enzimi P450, tal-parti kimika tert-butyl ester. Dawn ġraw fi żiem sebgħat ijiem u l-ammont imneħħi fl-awrina u fl-ippurgar kienu ta' madwar 6% u 75% tar-radjuattività li nġhatat, rispettivamente. 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 ta' prodott mediċinali mhux mibdula.

Popolazzjonijiet speċjali

Età u sess

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 kienux mibdula mħabba l-età jew is-sess tal-pazjent.

Indeboliment epatiku

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

Żamma ta' fluwidu

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

Terapija flimkien ma' prodotti oħra

Doxorubicin

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

Capecitabine

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.

Cisplatin

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

Cisplatin u 5-fluorouracil

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

Prednisone u dexamethasone

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

Prednisone

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

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

Il-potenzjal karċinogeniku ta' docetaxel ma kienx studjat.

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Polysorbate 80
Etanol anidruż
Citric acid anidruż

6.2 Inkompatabbilitajiet

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

6.3 Żmien kemm idur tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ
Sentejn

Wara l-ftuħ tal-kunnett
Kull kunnett huwa għall-użu uniku u għandu jintuża immedjatement wara li jinfetħ. Jekk ma jintużax immedjatement, fi żminijiet ta' hażna għall-użu u l-kundizzjonijiet huma r-responsabbiltà ta' min jagħmel użu minnu.

Ladarba miżjud mal-borża tal-infużjoni
Mil-puntmikrobijoloġiku, id-dilwizzjoni għandha ssir taħt kundizzjonijiet aseptiċi u kkontrollati u il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, fi żminijiet ta' hażna għall-użu u l-kundizzjonijiet huma r-responsabbiltà ta' min jagħmel użu minnu.

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

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

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C
Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl

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

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

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

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

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

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

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

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

Kull kaxxa fiha kunnett wiehed

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

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

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

Preparazzjoni ta' soluzzjoni għall-infużjoni

TUŽAX prodotti oħra mediċinali ta' docetaxel li fihom zewġ kunjetti (konċentrat u solvent) ma' dan il-prodott mediċinali li fih biss kunnett wiehed ta' konċentrat. Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni MA jehtieġx li jkun dilwit minn qabel ma' solvent u huwa lest biex jiżdied mas-soluzzjoni għall-infużjoni.

Kull kunnett huwa għal użu ta' darba u għandu jintuża immedjatament.

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

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

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

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

Jekk hija meħtieġa doża akbar minn 190 mg ta' docetaxel, uża volum ta' infużjoni akbar biex tiżgura li ma teċċedix il-konċentrazzjoni ta' 0.74 mg/ml ta' docetaxel.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

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

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, Schimatari, 32009, il-Greċja

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

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

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

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

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju(RMP)

Mhux applikabbli

• Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni

Mhux applikabbli

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KAXXA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

Kull ml ta' konċentrat fih 20mg docetaxel.

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

EU/1/12/769/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

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

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

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

6. OHRAJN

ĊITOTOSSIKU

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KAXXA TA' BARRA/Docetaxel Accord 80 mg/4 ml****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml konċentrat għall-infużjoni docetaxel

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

Kull ml ta' konċentrat fih 20mg docetaxel.

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUTKonċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Kunnett wiehed**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA****ATTENZJONI: Lesta biex tiżdied ma' soluzzjoni għall-infużjoni.**

Użu għal gol-vini

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

Kunnett li jintuża darba biss

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

Żomm fejn majidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

EU/1/12/769/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Docetaxel Accord80 mg/4 ml koncentrat sterili
docetaxel
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

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

6. OHRAJN

ĊITOTOSSIKU

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KAXXA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

Kull ml ta' konċentrat fih 20mg docetaxel.

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

EU/1/12/769/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

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

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA'SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

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

6. OHRAJN

ĊITOTOSSIKU

B. FULJETT TA' TAGHRIF

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

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

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

F' dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Docetaxel Accord u għalxiex jintuża

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

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

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

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

M'għandux jingħatalek Docetaxel Accord

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

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

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

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

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

Waqit it-trattament, tista' tingħata xi mediċini oħra biex jinżamm l-għadd ta' ċelluli tad-demmi tiegħek.

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

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

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

Qabel ma tibda Docetaxel Accord, għid lit-tabib, lill-ispizjar tal-isptar jew lill-infermier tiegħek jekk għandek xi problemi fil-kliewi jew livelli għoljin ta' aċtu uriku fid-demmi.

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

Mediċini oħra u Docetaxel Accord

Jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lis-spizjar fl-isptar tiegħek jekk qiegħed tiegħu jew haadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta. Dan għaliex Docetaxel Accord jew il-mediċina l-oħra

jistgħu ma jahdmux tajjeb daqs dak mistenni u jista' jkun aktar probabbli li tiżviluppa xi effetti sekondarji.

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

Tqala, treddigh u fertilità

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

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

M'għandekx tohroġ tqila waqt it-trattament u għal xahrejn wara t-tmiem tat-trattament b'din il-mediċina. Għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament u għal xahrejn wara t-tmiem tat-trattament, minhabba li docetaxel jista' jkun ta' ħsara lit-tarbija mhux imwiolda. Jekk tohroġ tqila waqt it-trattament, għandek tghid lit-tabib tiegħek immedjatament.

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

Jekk inti raġel li qed tiġi kkurat b'docetaxel, inti għandek ma ssirx missier u għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament u għal 4 xhur wara t-tmiem tat-trattament b'din il-mediċina. Huwa rrakkomandat li tfittex parir għal konservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament minhabba li docetaxel jista' jibdel il-fertilità maskili.

Sewqan u thaddim ta' magni:

L-ammont ta' alkohol f'dan il-prodott mediċinali jista' jnaqqas il-ħila tal-pazjent li jsuq jew iħaddem magni. Jista' jkolluk effetti sekondarji ta' din il-mediċina li jistgħu jnaqqasulek il-ħila tiegħek li ssuq, tuża l-ghodda jew thaddem magni (ara sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli). Jekk jiġri hekk, issuqx jew tużax xi għodda jew magni qabel ma tiddiskuti mat-tabib, mal-infermier jew mal-ispizjar tal-isptar tiegħek.

Docetaxel Accord fih l-ethanol (l-alkohol)

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml fih

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

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml fih

50 vol% ethanol anhydrous (alkohol), jiġifieri sa 1.58 g ethanol anhydrous kull kunjett, ekwivalenti għal 40 ml ta' birra jew 16 ml inbid għal.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml fih

50 vol% ethanol anhydrous (alkohol), jiġifieri sa 3.16 g ethanol anhydrous kull kunjett, ekwivalenti għal 79 ml ta' birra jew 32 ml inbid għal.

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

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

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

3. Kif għandek tuża Docetaxel Accord

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

Doża rakkomandata

Id-doża tiddependi fuq il-piż tiegħek u l-qagħda ġenerali li tinsab fiha. It-tabib tiegħek sejjer jikkalkula l-erja tas-superfiċi ta' ġismek f' metri kwadri (m^2) u b'hekk ser ikun jista' jikkalkula d-doża li għandek tiehu.

Il-metodu u l-mod ta' kif jinghata

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

Kemm jinghata spiss

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

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

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

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

Reazzjonijiet aktar severi jistgħu jiġru.

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

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

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

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

- infezzjonijiet, tnaqqis fl-ghadd tač-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija), jew dak tač-ċelluli bojod (li huma importanti fit-taqbida kontra l-infezzjoni) u l-plejtlits,
- deni: jekk dan jiżviluppalek għandek tghid lit-tabib tiegħek immedjatament
- reazzjonijiet allergiċi kif deskritti hawn fuq
- nuqqas t'apit (anoreskja)
- Insonnja
- sensazzjoni li xi parti imtarrxa ta' ġismek jew tneimm, jew uġiħ fil-ġogi jew muskoli
- uġiħ ta' ras
- tibdil fis-sens tat-tegħim
- infjammazzjoni ta' l-ghajn jew tidmigh ta' l-ghajnejn
- nefha dovuta għal difett fil-funzjoni tas-sistema limfatika
- qtugħ ta' nifs
- tnixxija ta' l-immieħer; infjammazzjoni tal-gerżuma u l-immieħer; sogħla
- tinfař
- selħiet fil-ħalq
- taqlib ta' l-istonku inkluzi t-tqalligh, rimettar u d-dijarea, stitikezza
- uġiħ addominali
- indigistjoni
- twaqqigh tax-xagħar: fil-biċċa l-kbira tal-każijiet ix-xagħar għandu normalent jerġa' jikber. F'xi każi (frekwenza mhux magħrufa) ġie osservat twaqqigh tax-xagħar permanenti
- ħmura u nefha tal-pali t'idejk jew il-qighan ta' saqajk li jistgħu jikkagunaw li l-ġilda titqaxxar (din tista' tigi ukoll fid-dirghajn, il-wiċċ u l-ġisem)
- bidla fil-kulur tad-dwiefer tiegħek, li jistgħu jinqalghu
- uġiħ fil-muskoli, uġiħ tad-dahar u uġiħ fl-ghadam
- bidla fil-mestrwazzjoni jew in-nuqqas tagħha
- nefha ta' l-idejn, saqajn u riġlejn
- għejja jew thossok qiesek bl-influwenza
- žieda jew tnaqqis fil-piž
- infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs.

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

- candidiasis orali
- deidrazzjoni
- sturdament
- tnaqqis tas-smigh
- waqgħa tal-pressjoni tad-demmm; polz irregolari jew il-qalb thabbat mghagħla
- insuffiċjenza tal-qalb
- esofaġite
- ħalq xott
- diffikultà jew ugiħmeta tibla'
- emoraġija
- l-enżimi għoljin tal-fwied (għalhekk, meħtieġa it-testijiet regolari tad-demmm)
- židiet fil-livelli taz-zokkor fid-demmm (diabete)
- tnaqqis fil-potassium, fil-calcium u/jew fil-phosphate fid-demmm.

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

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

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

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

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

- mard interstizjali tal-pulmun (infjammazzjoni fil-pulmuni li tikkawża sogħla u diffikultà biex tiegħu n-nifs. Infjammazzjoni tal-pulmuni tista' tiżviluppa wkoll meta t-terapija b' docetaxel tintuża mar-radjuoterapija)
- pulmonite (infezzjoni fil-pulmuni)
- fibrozi tal-pulmuni (titrabba bħal qoxra u r-rita tal-pulmun teħxien b' konsegwenza li jkun hemm qtugħ ta' nifs)
- vista m'cajpra minhabba nefha tar-retina ġewwa l-ġajjn (edima makulari ċistojde)
- tnaqqis fil-livell tas-sodium u/jew tal-manjesju u/jew tal-kalċju fid-demm tiegħek (disturbi fil-bilanċ tal-elettroliti).
- aritmija ventrikulari jew takikardija ventrikulari (li jidhru bħala tħabbat tal-qalb irregolari u/jew mġaġġel, qtugħ sever tan-nifs, sturdament u/jew hass hażin). Xi whud minn dawn is-sintomi jistgħu jkunu serji. Jekk jiġri hekk, għandek minnufih tgħid lit-tabib tiegħek.
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni fis-sit ta' reazzjoni preċedenti.
- limfoma mhux ta' Hodgkin (kanċer li jaffettwa s-sistema immuni) u kanċers oħra jistgħu jseħħu f'pazjenti kkurati b' docetaxel flimkien ma' ċerti trattamenti oħra kontra l-kanċer.
- Sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson Syndrome*) u Nekroliżi Tossika tal-Epidermide (TEN, *Toxic Epidermal Necrolysis*) (il-formazzjoni ta' nfafet, taqxir jew dmiġja minn kwalunkwe parti tal-ġilda tiegħek (inkluż xufftejk, għajnejk, haqkek, imniehrek, ġenitali, idejn jew saqajn) b' raxx jew mingħajru. Fl-istess hin jista' jkolluk ukoll sintomi li jixbhu dawk tal-influenza bħal deni, tkexkix ta' bard jew uġiġh fil-muskoli.)
- Pustullozi Eksantematuzi Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) (raxx bi ħmura u qxur mifruks sew bi protuberanzi taħt il-ġildaminfuha (inkluż fit-tinġiet tal- ġilda tiegħek, f' sidrek u fl-estrematajiet ta' fuq) u nfafet flimkien mad-deni.)
- Is-sindromu ta' tkissir tat-tumur huwa kondizzjoni serja li tinduna biha permezz ta' tibdil fit-test tad-demmi bħal zieda fil-livell t' aċtu uriku, potassju, fosfru u tnaqqis fil-livell ta' kalċju; u tirriżulta f' sintomi bħal konvulżjonijiet, insuffiċjenza tal-kliewi (tnaqqis fl-ammont t' awrina jew l-awrina tiskura) u disturb fir-ritmu tal-qalb. Jekk jiġri hekk, għandek minnufih tgħid lit-tabib tiegħek.
- Mijosite (infjammazzjoni tal-muskoli-shan, ħomor u minfuhinli tikkawża wġiġh fil-muskoli u debbulizza).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Docetaxel Accord

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

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

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

Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

Mil-lat mikrobijologiku, id-dilwizzjoni għandha ssir taħt kundizzjonijiet aseptiċi u kkontrollati.

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

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

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

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

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

6. Kontenut tal-pakett u informazzjoni oħra

X'fih il-kunjett ta' Docetaxel Accord konċentrat

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

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

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

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

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

Kif jidher Docetaxel Accord u l-kontenut tal-pakkett

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

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

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml huwa fornut minn kunjett ta' 5 ml magħmul minn ħgiegħ ċar, b'tapp tal-gomma fluorotec plus u sigill tal-aluminju u kappa li tista' tgholliha biex tiftahha kulur orangjodan.

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

Daqs tal-pakkett:

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

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Manifattur

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, Schimatari, 32009, il-Greċja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

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

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

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

Rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġar bla periklu

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

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

Preparazzjoni għall-ghoti minn ġol-vini

Preparazzjoni tas-soluzzjoni ta' l-infuzjoni

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rimi

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

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