ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TAXOTERE 20 mg/0.5 ml konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett b'doża waħda ta' TAXOTERE 20 mg/0.5ml, konċentrat, fih docetaxel (bħala tri-idrat) li jikkorrispondi għal 20 mg ta' docetaxel (anidru). Is-soluzzjoni magħquda fiha 40 mg/ml ta' docetaxel (anidru).

Eċċipjenti b'effett magħruf:
Kull kunjett b'doża waħda ta' solvent huwa magħmul minn 13% (w/w) t'ethanol 95% v/v fl-ilma għall-injezzjonijiet (252 mg ta' ethanol 95% v/v).

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Il-konċentrat huwa soluzzjoni ċara u magħquda, ta' kulur isfar għall-dak isfar jagħti fil-kanella.
Is-solvent huwa soluzzjoni mingħajr kulur.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tas-sider

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

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

Għall-pazjenti li għandhom kanċer operabbli li ma nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider, it-trattament miżjud għandu jintuża biss f'dawk il-pazjenti li huma eliġibbli biex jirċievu l-kimoterapija skont kriterji stabbiliti internazzjonalment għall-kura primarja ta' kanċer tas-sider li nqabad kmieni (ara sezzjoni 5.1).
TAXOTERE flimkien ma' doxorubicin huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider lokalment avvanzat jew dak metastatiku, li ma kienux ħadu qabel terapija ċitotossika għal din il-marda.

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

TAXOTERE 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.

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

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

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

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

Kanċer tal-prostata

TAXOTERE flimkien ma' prednisone jew prednisolone huwa indikat għat-trattament tal-kanċer metastatiku tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni.
TAXOTERE 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 sensittiv għall-ormoni.

Adenokarċinoma ta' l-istonku

TAXOTERE 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

TAXOTERE flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil huwa indikat għat-trattament induttiv f'pazjenti b'kanċer tat-tip squamous tal-ġilda, lokalment 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 speċjaliżżati fl-għoti tal-kimoterapija ċitotossika u għandu jingħata biss taħt is-superviżjoni ta' tabib imħarreġ 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 BID) għal 3 ijiem, mibdija jum 1 qabel it-teħid ta' docetaxel, sakemm mhux kontra-indikat, tista' tintuża (ara sezzjoni 4.4).
Għall-kanċer tal-prostata metastatiku reżistenti għall-kastrazzjoni, sakemm l-użu konkomittanti ta' prednisone jew prednisolone jista' jsir, il-mod irrakkomandat tal-premedikazzjoni, huwa t-teħid ta' 8 mg dexamethasone oralment, 12-il siegħa, 3 sigħat u siegħa, qabel l-infużjoni ta' docetaxel (ara sezzjoni 4.4).
Għall-kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv għall-ormoni, irrispettivament mill-użu konkomittanti ta' prednisone jew prednisolone, il-mod irrakkomandat tal-premedikazzjoni, huwa t-teħid ta' 8 mg dexamethasone oralment, 12-il siegħa, 3 sigħat u siegħa, qabel l-infużjoni ta' docetaxel (ara sezzjoni 4.4).

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/m^2 li trid tingħata siegħa qabel doxorubicin 50 mg/m^2 u cyclophosphamide 500 mg/m^2, kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli (skeda ta' dożaġġ TAC) (ara ukoll l-aġġustamenti fid-Doża waqt it-trattament).
Fit-trattament ta' pazjenti li għandhom kanċer tas-sider lokalment avvanzat jew dak metastatiku, id-doża irrakkomandat ta' docetaxel huwa 100 mg/m^2 meta jintuża waħdu. Meta jintuża għall-kura preferita, docetaxel 75 mg/m^2 jingħata flimkien ma' doxorubicin (50 mg/m^2).

Flimkien ma' trastuzumab, id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 100 mg/m^2 kull tliet ġimgħat, b'trastuzumab jingħata darba fil-ġimgħa. Fl-istudju tal-pern l-infuzjoni inizjali ta' docetaxel inbdiet l-għada ta' l-ewwel doża ta' trastuzumab. Id-dożi sussegwenti ta' docetaxel kienu ngħataw immedjatament wara t-teħid komplet tal-infużjoni ta' trastuzumab, jekk id-doża ta' qabel ta' trastuzumab kienet ittollerata sew. Għad-doża ta' trastuzumab u ta' kif għandu jingħata, ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' trastuzumab.

Flimkien ma' capecitabine, id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2 kull tliet ġimgħat, flimkien ma' capecitabine 1250 mg/m^2 darbtejn kuljum (fi żmien ta' 30 minuta wara l-ikel) għal ġimgħatejn, segwit b'perijodu ta' waqfien għal ġimgħa. Biex tkun ikkalkulata d-doża ta' capecitabine skont l-erja tal-wiċċ tal-ġisem, ara l-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor ta' capecitabine.

Kanċer tal-pulmun fejn iċ ċelluli m'humiex żgħar
F'pazjenti li qatt ma ħadu l-kimoterapija qabel u li qed jiġu ikkurati għall-kanċer tal-pulmun li mhux ta' ċelluli żgħar, is-sistema tad-doži irrakkomandata hija docetaxel 75 mg/m^2 segwit immedjatament b'cisplatin 75 mg/m^2 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/m^2 bħala sustanza waħda.

Kanċer tal-prostata
Kanċer tal-prostata metastatiku reżistenti għall-kastrazzjoni
Id-doża rakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2. 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 rakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2 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/m^2 mogħtija bħala infużjoni tul siegħa, segwita minn cisplatin 75 mg/m^2, bħala infuzjoni tul ta' 1 sa 3 sigħat (it-tnejn fl-ewwel jum biss), segwita minn 5-fluorouracil 750 mg/m^{2}kuljum, mogħti bħala infużjoni kontinwa fuq medda ta' 24 siegħa għal 5 ijiem, mibdija fit-tmiem ta' l-infużjoni ta' cisplatin. It-trattament għandu jiġi ripetut kull tlett 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 avvanzat, fir-ras u fl-għonq (SCCHN), id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2 bħala infużjoni tul ta' siegħa, segwita minn cisplatin 75 mg/m^2 f'tul ta' siegħa, fl-ewwel jum, segwit minn 5-fluorouracil bħala infużjoni mingħajr waqfien ta' 750 mg/m^2 kuljum għal ħamest ijiem. Dan ir-reġim jingħata kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli. Wara l-kimoterapija il-pazjenti għandhom jirċievu r-radjuterapija.

- Kimoterapija Induttiva segwita bi kimoradjuterapija (TAX324)
  It-trattament induttiv ta' pazjenti li kellhom kanċer tat-tip squamous cell tar-ras u l-għonq (SCCHN) lokalment avvanzat (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-dożi 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 taċ-ċelluli newtrofiliċi fid-demm huwa ≥ 1,500 ċelluli/mm^3. F'pazjenti li kellhom jew id-deni flimkien man-newtropenija, b'numru ta' < 500 ċelluli/mm^3 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/m^2 għal 75 mg/m^2 u/jew minn 75 għal 60 mg/m^2. Jekk il-pazjent ikollu xorta dawn ir-reazzjonijiet b'doża ta' 60 mg/m^2, 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 newtropenija bid-deni u/jew infezzjoni newtropenika għandhom ikollhom id-doża ta' docetaxel imnaqqsa għal 60 mg/m^2 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/m^2.

Meta jintuża flimkien ma' cisplatin
F'dawk il-pazjenti li fil-bidu qegħdin jieħdu docetaxel 75 mg/m^2, flimkien ma' cisplatin, u meta l-għadd tal-plejtlits laħaq il-livell baxx (in-nadir) ta' < 25,000 ċelluli/mm^3, waqt il-kors preċedenti ta' terapija, jew f'pazjenti li jiżviluppaw id-deni flimkien ma' newtropenija, jew f'dawk il-pazjenti li għandhom effetti tossiċi u serji mhux ematoloġiċi, id-doża ta' docetaxel f' sussegwenti għandha titnaqqas għal 65 mg/m^2. Għall-bidla fid-doża ta' cisplatin, ara sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott li tikkorrispondi.

Meta jintuża flimkien ma' capecitabine
- Għat-tibdil fid-doża ta' capecitabine, ara sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' capecitabine.
- Għal dawk il-pazjenti li titfaċċalhom l-ewwel darba t-tossiċità ta' Grad 2, li tippersisti saż-żmien meta jerġa' jkun imiss it-trattament b' docetaxel/capecitabine, ittardja l-kura sakemm it-tossiċità tinżel għal Grad 0 sa 1, u mbagħad, erġa' ibda b'100% tad-doża oriġinali.
- Għal dawk il-pazjenti li titfaċċalhom għat-tieni darba t-tossiċità ta' Grad 2, jew it-tossiċità ta' Grad 3 għall-ewwel darba, f'kwalunkwe ħin 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/m^2.
- 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' newtropenija bid-deni, newtropenija fit-tul jew newtropenija assoċjata ma' infezzjoni, minkejja l-użu ta' G-CSF, id-doża ta' docetaxel trid titnaqqas minn 75 għal 60 mg/m^2. Jekk jinqalgħu episodji oħra sussegwenti ta' newtropenija b' komplikazzjonijiet, id-doża ta' docetaxel għandha tiġi mnaqqsa minn 60 għal 45 mg/m^2. Fil-każ ta' trombożitopenija ta' Grad 4 id-doża ta' docetaxel għandha titnaqqas minn 75 għal 60 mg/m^2. Il-pazjenti m'għandhomx ikunu ittrattati b'ċikli sussegwenti ta' docetaxel sakemm iċ-ċelluli newtrofiliċi tad-demm jirkupraw fl-għadd ta' > 1,500 celloli/mm^3 u l-għadd tal-plejtlits jirkupra għal > 100,000 ċelluli/mm^3. It-trattament għandu jitwaqqaf jekk dawn l-effetti tossiċi jippersistu ara sezzjoni 4.4).
Il-modifikazzjonijiet tad-dożi li huma irrakkomandati f'pazjenti b'tossiċita gastrointestinali ittrattati b'docetaxel meta jintuża flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (5-FU):

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

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

Fl-istudji tal-pern SCCHN , il-pazjenti li kellhom newtropenija b' komplikazzjonijiet (li jinkludu newtropenija fit-tul, newtropenija bid-deni, jew infezzjoni), kien irrakkomandat l-użu ta' G-CSF biex jipprovdi 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/m^2 meta mogħti waħdu, il-pazjenti li għandhom livelli għoljin ta' l-enżimi trasaminaži (ALT u/jew AST) aktar minn 1.5 drabi ta' l-ogħla livell tal-firxa normali (ULN) u l-livell tal-enzima alkaline phosphatase aktar minn 2.5 drabi ta' l-ULN, id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2 (ara -sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Għal dawk il-pazjenti li għandhom livelli tal-bilirubin fid-demm > 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 eskluda pazjenti b'ALT u/jew AST > 1.5 x ULN, assoċjat ma' alkaline phosphatase ta' > 2.5 x ULN, u bilirubin > 1 x ULN; għal dawn il-pazjenti, tnaqqis fid-dożi 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 taħt it-18-il sena, is-sigurtà u l-effikaċja ta' TAXOTERE fil-karċinoma nasofariñġijali għadhom ma ġewx stabbiliti.
M'hemm ebda użu rilevanti għal TAXOTERE 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-għonq, li ma jinkludux karċinoma nasofariñġijali tat-tip II u III li huma inqas iddifferenzjati.

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

Metodu ta' kif għandu jingħata
Għal istruzzjonijiet dwar il-preparazzjoni u l-għoti tal-prodott, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Docetaxel ma jistax jintuża f'pazjenti fejn il-livell basiku tan-numru taċ-ċelluli newtrofiliċi fid-demm huwa < 1,500 ċelluli/mm^3.

Docetaxel ma jistax jintuża f'pazjenti b'indeboliment serju tal-fwied għaliex m'hemmx data dwar dan (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Il-kontra-indikazzjonijet 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'corticsteroid orali, bħal dexamethasone 16 mg kuljum (e.g. 8 mg BID) għal 3 ijiem, mibdi jum qabel ma jingħata docetaxel, sakemm mhux kontra-indikat. Dan jista' jnaqqas l-inċidenza u s-severità taż-żamm ta' fluwidu kif ukoll is-severità ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Għal kanċer tal-prostata, il-premedikazzjoni hija t-teħid orali ta' dexamethasone ta' 8 mg, 12-il siegħa, 3 sigħat 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. Moniteraġġ frekwenti permezz ta' l-għadd sħiħ 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 jilħqu livell ta' ≥ 1,500 ċelluli/mm^3 (ara sezzjoni 4.2).

F'każi ta' newtropenija severa (< 500 ċelluli/mm^3 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 ġraw f'rati aktar baxxi f'pazjenti li ngħataw il-profilassi bil-G-CSF. Il-pazjenti ittrattati b'TCF għandhom jingħataw il-profilassi b'G-CSF biex jonqos ir-riskju tan-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 rċevew prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF. Il-prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li qed jirċievu t-terapija miżjuda TAC għall-kanċer tas-sider sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' newtropenja kkumplikata (newtropenja bid-deni, newtropenja fit-tul jew infezzjoni newtropenika). Pazjenti li qed jirċievu t-TAC għandhom jiġu mħarsa mill-viċin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Reazzjonijiet gastro-intestinali
Hija rrakkomandata l-kawtela f'pazjenti bin-newtropenija, li huma l-aktar f'riskju li jiżviluppaw kumplikazzjonijiet gastro-intestinali. Għalkemm il-parti l-kbira tal-każijiet seħħew matul l-ewwel u t-tieni ċiklu tal-iskeda li fiha docetaxel, l-enterokolite tista' sseħħ f'kwalunkwe ħin, u tista' twassal għall-mewt saħansitra daqshekk kmieni mal-ewwel ġurnata li sseħħ. Il-pazjenti għandhom jiġu mħarsa

mill-viċin għal manifestazzjonijiet bikrija ta' tossiċità gastro-intestinali serja (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 Ematoloġija u 4.8).

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Il-pazjenti għandhom ikunu osservati mill-qrib għal reazzjonijiet ta' sensittvità eċċessiva speċjalment waqt l-ewwel u t-tieni infużjoni. Ir-reazzjonijet ta' sensittività 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' sensittività 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-demm, spażmu tal-bronki jew raxx/ħmura ġeneralizzat/a jirrikjedu il-waqfa minnufih ta' docetaxel u li tingħata terapija adatta. Il-pazjenti li żviluppaw reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severi m'għandux jerġa' jingħatalhom docetaxel. Pazjenti li diġà kellhom reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal paclitaxel jistgħu jkunu f'riskju li jiżviluppaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal docetaxel, inkluż reazzjoni ta' sensittività eċċessiva aktar severa. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mħarsa mill-viċin fil-bidu tat-terapija b'docetaxel.

Reazzjonijiet fil-ġilda

Ħmura lokaliżżata tal-ġilda fl-estremitajiet (il-pali ta' l-idejn u tas-saqajn) flimkien ma' nefħa, 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 Pustulloż Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) ġew irrapportati bit-trattament b'docetaxel. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi ta' manifestazzjonijiet serji fil-ġilda u għandhom jiġu mmonitorjati mill-viċin. Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu dawn ir-reazzjonijiet wieħed għandu jikkunsidra jwaqqaf docetaxel.

Iż-żamm ta' fluwidu

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

Disturbi respiratorji

Ġew irrapportati s-sindromu ta' distress respiratorju akut, pnewmonite/pnewmonja interstizjali, mard interstizjali tal-pulmun, fibroż tal-pulmun u insuffiċjenza respiratorja u li dawn jistgħu jwasslu għall-mewt. Ġew irrapportati każijiet ta' pnewmonite kkawżata mir-radjazzjoni f'pazjenti li fl-istess ħin irċevew ir-radjuterapija.
Jekk jiżviluppaw sintomi pulmonarji ġodda jew dawn imorru għall-agħar, il-pazjenti għandhom jiġu segwiti mill-viċin, investigati minnufih u kkurati b'mod xieraq. Huwa rrakkomandat li sakemm issir id-dijanjosi, il-kura b'docetaxel tiġi sospiża. L-użu bikri ta' miżuri kurativi ta' support jistgħu jgħinu biex titjib 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/m^2, u li għandhom livelli ta' l-enzimi transaminase (l-ALT u/jew l-AST) fis-serum tad-demm aktar minn 1.5 drabi l-ULN, flimkien ma' livelli ta' l-enżima alkaline phosphatase fis-serum aktar minn 2.5 drabi l-ULN, għandhom riskju akbar li jiżviluppaw reazzjonijiet avversi u severi, bħall-mewt ta' natura tossika inkluża s-sepsis, emoraġija gastro-intestinali li tista' tkun fatali, newtropenija bid-deni, infezzjonijiet, trombożitopenija, 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/m^2 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 phosphotase fis-serum tad-demm 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 klinikutal-pern eskludiet 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 indebolimenttal-fwied ittrattati b'docetaxel flimkien ma' sustanza(i) oħra(ohrajn) 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' newrotossiċità severa periferika jirrikjedi tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Tossiċità kardijaka

Insuffiċjenza tal-qalb intweriet f'pazjenti li hadu docetaxel flimkien ma' trastuzumab, specjalment 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, ghandha 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 ħalli l-pazjenti li jistghu jiżviluppaw problemi fil-funzjoni kardijaka jkunu identifikati. Għal aktar dettalji ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' trastuzumab.

Ġiet irrapportata arritmija ventrikulari inkluż takikardija ventrikulari (xi kultant fatali) f'pazjenti ttrattati b'docetaxel f'skedi ta' dożaġġi li fihom taħlita ta' doxorubicin, 5-fluorouracil u/ jew cyclophosphamide (ara sezzjoni 4.8).
Huwa rrakkomandat li jkun hemm evalwazzjoni kardijaka bħala linja bażi.

Disturbi fl-għajnejn

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

Malinji primarji sussegwenti

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

Sindromu ta' tkissir tat-tumur (*tumour lysis syndrome*)

Ġie rrapportat is-sindromu ta' tkissir tat-tumur b'docetaxel wara l-ewwel jew it-tieni ċiklu (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti f'riskju tas-sindromu ta' tkissir tat-tumur (eż. b'indeboliment renali, b'livell

għoli t'aċtu uriku fid-demm, tumur ta' massa kbira, progressjoni veloċi) għandhom jiġu mmonitorjati sew. Huwa rrakkomandat li qabel ma jinbeda t-trattament ikun hemm korrezzjoni tad-deidratazzjoni u t-trattament ta' livelli għoljin t'aċtu uriku.

Oħrajn

Nisa li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw miżuri kontraċettivi matul it-trattament u għal xahrejn wara t-twaqqif tat-trattament b'docetaxel. L-irġiel iridu jużaw miżuri kontraċettivi matul it-trattament, u għal 4 xhur wara t-twaqqif ta' trattament b'docetaxel (ara sezzjoni 4.6).

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

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

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

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

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

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

Anzjani

Twissijiet dwar l-użu bħala trattament addizzjonali għall-kanċer tas-sider
Huwa limitat it-tagħrif disponibbli f'pazjenti li ghandhom >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 fiq 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 ≥ 10% ogħla 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 ġraw b'rati ≥ 10% ogħla 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, newtropenija, anemija, żamma tal-fluwidu, qtugħ ta' nifs, u bidliet fid-dwiefer meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom anqas minn 65 sena. L-ebda waħda minn dawn iż-żidiet fil-frekwenza

ma laħqet differenza ta' 10% mal-fergħa ta' kontroll. F'pazjenti li kellhom 75 sena jew aktar, meta tqabblu ma' pazjenti iżgħar fl-età, newtropenija, anemija, dijarea, qtugħ ta' nifs, u infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs ġew irrappurtati b'inċidenza 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-inċidenza ta' ġrajjiet avversi u serji kien ogħla f'nies akbar fl-età meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar. L-inċidenza tal-ġrajjiet avversi li jmissu (fil-gradi kollha): telqa, stomatite u infezzjonijiet assoċjati man-newtropenija, graw f'rati ta' ≥ 10% ogħla f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar, meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar.
Nies akbar fl-età ttrattati b'TCF għandhom ikunu immoniterjati mill-qrib.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 13 % (w/w) ethanol 95% v/v (alkoħol), jiġifieri sa 252 mg ethanol 95% v/v għal kull kunjett ta' solvent, ekwivalenti għal 6 ml ta' birra jew 2.6 ml ta' nbid.

Ta' ħsara għal min isofri mill-alkoħoliżmu.
Dan għandu jittieħed f'kunsiderazzjoni f'nisa tqal jew li qed irredgħu, fit-tfal u f'gruppi li huma f'riskju għoli bħal pazjenti b'mard fil-fwied jew bl-epilessija.

Wieħed għandu jagħti kas tal-effetti possibbli fuq is-sistema nervuża ċentrali.

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

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

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

F'każ ta' teħid flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4, jistgħu jiżdiedu n-numru ta' reazzjonijiet avversi ta' docetaxel, minħabba t-tnaqqis fil-metaboliżmu. Jekk l-użu fl-istess 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 sinfikanti fit-tneħħija ta' docetaxel b'49 %.

Il-komportament farmakokinetinu ta' docetaxel fil-preżenza ta' prednisone kien studjat f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-prostata. Docetaxel huwa metaboliżżat minn CYP3A4 u l-prednisone huwa magħruf li jinduċi CYP3A4. Ma kienx hemm effett statistikament sinifikanti ta' prednisone fuq il-komportament famakokinetiku ta' docetaxel.

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/ Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal u rġiel li jkunu qed jirċievu docetaxel għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal, u ma jtaqqlux nisa u biex jinformaw lit-tabib kuranti tagħhom immedjatament jekk dan iseħħ.

Minħabba r-riskju ġenotossiku ta' docetaxel (ara sezzjoni 5.3), nisa' li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament u għal xahrejn wara t-twaqqif tat-trattament b'docetaxel. L-irġiel iridu jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament u għal 4 xhur wara t-twaqqif tat-trattament 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. Bħal ma jiġri b'prodotti mediċinali ċitotossiċi oħrajn, docetaxel jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lin-nisa waqt it-tqala. Għalhekk, docetaxel m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief meta huwa indikat mod ċar.

Treddigħ

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

Fertilità

Studji fl-annimali urew li docetaxel jista' jibdel il-fertilità maskili (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, l-irġiel li qed jiġu ttrattati b'docetaxel iridu jfittxu parir dwar konservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà għall-indikazzjonijiet kollha

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

- 1312 u 121 pazjent li ħadu 100 mg/m^2 u 75 mg/m^2 ta' docetaxel bħala sustanza waħedha, rispettivament.
- 258 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' doxorubicin.
- 406 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' cisplatin.
- 92 pazjent ittrattati b'docetaxel flimkien ma' trastuzumab.
- 255 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' capecitabine.

- 332 pazjent (TAX327) li ħadu docetaxel flimkien ma' prednisone jew prednisolone (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrapportati).
- 1276 pazjent (744 u 532 f'TAX 316 u GEICAM 9805 rispettivament) li ħadu docetaxel flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrapportati).
- 300 pazjent b'adenokarċinoma ta' l-istonku (221 pazjent fil-fażi III ta' l-istudju u 79 pazjent fil-fażi II), li ħadu docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrapportati).
- 174 u 251pazjent b'kanċer tar-ras u ta' l-għonq li ħadu docetaxel flimkien ma'cisplatin u 5-fluorouracil (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma rrapportati).
- 545 pazjent (studju STAMPEDE) li rċivew docetaxel flimkien ma' prednisone jew prednisolone u ADT.

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

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komunement irrapportati ta' docetaxel innifsu huma: newtropenija (li kienet riversibbli 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/mm^3) kien ta' 7 ijiem), anemija, alopeċja, tqalligħ, rimettar, stomatite, dijarea u astenja. Is severità tal-ġrajjiet avversi ta' docetaxel tista' tiżdied meta docetaxel jingħata flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra.

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

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

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

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

<u>Disturbi fis-sistema immuni:</u>
Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ġeneralment ġraw fi żmien ftit minuti mill-bidu ta' l-infużjoni ta' docetaxel u li soltu kienu ħfief għal moderati. Is-sintomi l-aktar frekwentement rapportati kienu l-fwawar, raxx bil-ħakk jew mingħajru, nifs tqil, uġigħ tad-dahar, qtugħ ta' nifs u deni dovut għal mediċini, jew tkexix ta' bard. Reazzjonijiet qawwija kienu ikkaratteriżżati minn pressjoni baxxa u/jew spasmu tal-bronki bi qtugħ ta' nifs jew raxx/ħmura ġeneraliżżat(a) (ara sezzjoni 4.4).

<u>Disturbi fis-sistema nervuża:</u>
L-iżvilupp ta'newrotossiċità periferika u severa jirrikjedi tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Effetti newro-sensorji ħfief għal dawk moderati huma ikkaratteriżżati minn parasteżija, disteżija jew l-uġigħ inkluż il-ħruq. Effetti fuq is–sistema nervuża li tikkontrolla l-movimenti huma prinċipalment ikkaratteriżżati minn dgħjufija.

<u>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</u>
Reazzjonijiet tal-ġilda riversibbli kienu innotati u kienu ġeneralment meqjusa bħala ħfief għal dawk moderati. Ir-reazzjonijiet kienu ikkaratteriżżati minn raxxijiet, li jinkludu msiemer fil- ġilda lokaliżżati

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-ħakk. l- imsiemer fil- ġilda x'aktarx tfaċċaw fi żmien ġimgħa wara l-infużjoni ta'docetaxel. Anqas spiss, sintomi qawwija bħal raxxijiet segwiti minn msiemer tal-ġilda li jitqaxxru kienu innotati li rarament wassal għal interruzjoni jew waqfien fit-trattament ta' docetaxel (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Mard sever tad-dwiefer huma ikkaratteriżżati minn ipo- jew iperpigmentazzjoni b'xi drabi uġigħ u onikoliżi.

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 nefħa u ħruġ ta' likwidu mill-vina.
Iz-żamm tal-fluwidu jinkludi ġrajjiet bħan-nefħa tal-periferiji u anqas komuni l-effużjoni tal-plewra., tal-perikardju, axxitekif ukoll żieda fil-piż. In-nefħa periferika x'aktarx tibda fl-estremitajiet t'isfel u tista' issir ġeneraliżżata 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 TAXOTERE 100 mg/m^2 bħala sustanza użata waħedha

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet avversi komuni ħafna**	**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 newtropenija (G3/4: 4.6%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 76.4%); Anemija (G3/4: 8.9%); Newtropenija bid-deni	Trombożitopenija (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%); Disgewżja(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	Qtugħ ta' nifs (sever: 2.7%)		
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite (G3/4: 5.3%); Dijarea (G3/4: 4%); Tqalligħ (G3/4: 4%); Rimettar (G3/4: 3%)	Stitikezza (severa:0.2%); Uġigħ ta' żaqq (sever: 1%); emoraġija gastro-intestinali (severa: 0.3%)	Esofaġite (severa: 0.4%).
Disturbi fil-ġilda u tat-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja; Reazzjonijiet tal-ġilda (G3/4: 5.9%); Mard tad-dwiefer (sever: 2.6%)		

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avveris mhux komuni
Disturbi muskolu-skeletrali,tal-*connective tissue*	Majalġja (severa: 1.4%)	Artralġja	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Żamm tal-fluwidu (sever: 6.5%) Astenja (severa: 11.2%); Uġigħ	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni; Uġigħ fis-sider, mhux dak tal-qalb (sever: 0.4%)	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubina fid-demm (< 5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (< 4%); G3/4 Żieda fl-AST (< 3%); G3/4 Żieda fl-ALT (< 2%)	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari fil-kanċer tas-sider għal TAXOTERE 100 mg/m^2 bħala sustanza użata waħedha

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika:
Rari: ġrajjiet emorraġiċi assocjati ma' grad 3/4 ta' trombożitopenija

Disturbi fis-sistema nervuża:
Data ta' riversibbiltà hija disponibbli f'35.3% tal-pazjenti li żviluppaw newrotossiċità wara t-trattament b'docetaxel waħdu f'doża ta' 100 mg/m^2. Il-ġrajjiet imsemmija kienu riversibbli waħedhom fi żmien 3 xhur.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:
Rari ħafna: każ wieħed ta' alopeċja mhux riversibbli fit-tmiem ta' l-istudju. 73% tar-reazzjonijiet tal-ġilda kienu riversibbli fi żmien 21 jum.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:
Id-doża medjana kumulattiva għall-waqfien tat-trattament kienet aktar minn 1,000 mg/m^2, u z-żmien medjan għar-riversibbilità taż-żamm tal-fluwidu kien ta' 16.4 ġimgħat (medda 0 sa 42 ġimgħat). Il-bidu taż-żamm moderat u sever ittardja (doża kumulattiva medjana: 818.9 mg/m^2) f'pazjenti li ħadu l-premedikazzjoni, meta mqabbel ma' dawk li ma ħadux il-premedikazzjoni (doża kumulattiva medjana: 489.7 mg/m^2). Madankollu, dan kien irrapportat f'xi pazjenti waqt il-korsijiet bikrija tat-terapija.

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi fil-kanċer tal-pulmun li mhux ta' ċelluli żgħar għal TAXOTERE 75 mg/m^2 bħala sustanza użata waħedha

Sistema tal-Klassifika tal--Organi fid-Database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni ħafna ≥ 10% tal-pazjenti	Reazzjonijiet avversi komuni > 1 sa < 10% tal-pazjenti
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet (G3/4: 5%)	

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

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet avversi komuni**	**Reazzjonijiet avversi mhux komuni**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 7.8%)		
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 91.7%); Anemija (G3/4: 9.4%); Newtropenija bid-deni; Trombożitopenija (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)	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Disturbi vaskulari			Pressjoni baxxa
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (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' taħt il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (sever: 0.4%); Reazzjoni tal-ġilda (mhux severa)		
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*		Majalġja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja (severa: 8.1%); Żamm tal-fluwidu (sever:1.2%); Uġigħ	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demm (< 2.5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (< 2.5%)	G3/4 Żieda fl-AST (< 1%); G3/4 Żieda fl-ALT (< 1%)

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 5.7%)		
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 51.5%); Anemija (G3/4: 6.9%); Trombożitopenija (G4: 0.5%)	Newtropenija bid-deni	
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva (G3/4: 2.5%)		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja		
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija 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%)	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (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' taħt il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (sever: 0.7%); Reazzjoni tal-ġilda (G3/4: 0.2%)		
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*	Majalġja (severa: 0.5%)		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja (severa: 9.9%); Żamm tal-fluwidu (sever: 0.7%); Deni (G3/4: 1.2%)	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni; Uġigħ	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demm (2.1%); G3/4 Żieda fl-ALT (1.3%)	G3/4 Żieda fl-AST (0.5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (0.3%)

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi Komuni
Disturbi tad-demm 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; Ugigħ ta' ras; Disgewżja; Ipoestesija	
Disturbi fl-għajnejn	Tidmigħ miżjud; Konġuntivite	
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-qalb
Disturbi vaskulari	Edima limfatika	
Disturbi repiratorji, toraċiċi u medjastinali	Fġir l-imnieħer; Uġigh fil farinġi u l-larinġi; Farinġite tal-parti nażali; Qtugħ ta' nifs; Sogħla; Tnixxija mill-imnieħer	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ; Dijarea; Rimettar; Stitikezza; Stomatite; Dispepsja; Uġigħ addominali	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja; Eritema; Raxx; Mard tad-dwiefer	
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*	Majalġja; Artralġja; Uġigħ fl-estremitajiet; Uġigħ fl-għadam; Uġigħ tad-dahar	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja; Edima periferika; Deni; Għejja; Infjammazzjoni tal-mukoża; Uġigħ; Mard bħall-influwenza; Uġigħ fis-sider; Riħ bid-deni	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi Komuni
Investigazzjonijiet	Żieda fil-piż	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari fil-kanċer tas-sider għal TAXOTERE 100 mg/m^2 flimkien ma' trastuzumab

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

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika
Komuni ħafna: Tossiċità ematoloġika żdiedet f'pazjenti li ħadu trastuzumab u docetaxel, meta mqabbla ma' docetaxel waħdu (32% grad 3/4 newtropenija kontra 22%, meta ntużaw il-kriterji NCI-CTC). Innota li din hija probabbli stima baxxa għax docetaxel waħdu f'doża ta'100 mg/m^2 hu magħruf li jġib in-newtropenija f'97%tal-pazjenti, 76% fi grad 4, meta ibbażata fuq in-nadir ta' l-għadd taċ-ċelluli fid-demm. L-inċidenza tan-newtropenija bid-deni/tan-newtropenija 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 TAXOTERE 75 mg/m² użat flimkien ma' capecitabine

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Candidiasis orali(G3/4: < 1%)
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 63%); Anemija (G3/4: 10%)	Trombożitopenija (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; Uġigħ ta' ras (G3/4: < 1%); Newropatija periferika
Disturbi fl-għajnejn	Tidmigħ miżjud	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Uġigh fil-farinġi u l-larinġi (G3/4: 2%)	Qtugħ ta' nifs (G3/4: 1%); Sogħla (G3/4: < 1%); Fġir l-imnieħer (G3/4: < 1%)
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite (G3/4: 18%); Dijarea (G3/4: 14%); Tqalligħ (G3/4: 6%); Rimettar (G3/4: 4%); Stitikezza (G3/4: 1%); Uġigħ ta' żaqq (G3/4: 2%); Dispepsja	Uġigh fil-parti ta' fuq taż-żaqq; Ħalq 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-*connective tissue*	Majalġja (G3/4: 2%); Artralġja (G3/4: 1%)	Uġigħ fl-estremitajiet (G3/4: < 1%); Uġigħ tad-dahar (G3/4: 1%);

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
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%);	Letarġija; Uġigħ
Investigazzjonijiet		Tnaqqis fil-piż; G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demm (9%)

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 3.3%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 32%); Anemija (G3/4: 4.9%)	Trombożitopenija (G3/4: 0.6%); Newtropenija bid-deni
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3/4: 0.6%)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anorexja (G3/4: 0.6%)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 1.2%); Disgewzja (G3/4: 0%)	Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0%)
Disturbi fl-għajnejn		Tidmigħ miżjud (G3/4: 0.6%)
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-ventrikolu tax-xellug tal-qalb (G3/4: 0.3%)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Fġir l-imnieħer (G3/4: 0%); Dispneja (G3/4: 0.6%); Sogħla (G3/4: 0%)
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (G3/4: 2.4%); Dijarea (G3/4: 1.2%); Stomatite/Farinġite (G3/4: 0.9%); Rimettar (G3/4: 1.2%)	
Disturbi fil-ġilda u fitt-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (mhux sever)	Raxx esfoljattiv (G3/4: 0.3%)
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*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 miġbura f’tabella f’kanċer tal-prostata b’riskju ogħli avvanzat b’mod lokali jew metastatiku sensittiv għall-ormoni għal TAXOTERE 75 mg/m² flimkien ma’ prednisone jew prednisolone u ADT (studju STAMPEDE)

Klassijiet tas-sistemi u tal-organi ta’ MedDRA	**Reazzjonijiet avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet avversi komuni**
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3-4: 12 %) Anaemia Newtropenija bid-deni (G3-4: 15%)	
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3-4: 1%)
Disturbi fis-sistema endokrinarja		Dijabete (G3-4: 1%)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Anoreksja
Disturbi psikjatriċi	Insomnja (G3: 1%)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija sensorja periferali (≥G3: 2%)[a] Uġigħ ta’ ras	Sturdament
Disturbi fl-għajnejn		Vista mċajpra
Disturbi fil-qalb		Pressjoni baxxa (G3: 0%)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtugħ ta’ nifs (G3: 1%) Sogħla (G3: 0%) Infezzjoni fin-naħa ta’ fuq tal-apparat tan-nifs (G3: 1%)	Farinġite (G3: 0%)
Disturbi gastrointestinali	Dijarea (G3: 3%) Stomatite (G3: 0%) Stitikezza (G3: 0%) Nawsja (G3: 1%) Dispepsja Uġigħ fl-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 muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mijalġja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata	Letarġija (G3-4: 2%) Simtomi bħal tal-influwenza (G3: 0%) Astenja (G3: 0%) Żamma tal-fluwidu	Deni (G3: 1%) Kandidjasi fil-ħalq Ipokalċimja (G3: 0%) Ipofosfatimja (G3-4: 1%) Ipokalimja (G3: 0%)

[a] Mill-istudju GETUG AFU15

Lista f’forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi għat-terapija miżjuda b’TAXOTERE 75 mg/m² użat flimkien ma’ doxorubicin u cyclophosphamide f’pazjenti b’kanċer tas-sider li nfirex fil-glandoli

limfatiċi tas-sider (TAX 316) u li ma nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider (GEICAM 9805) – tagħrif miġbur

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet avversi komuni ħafna**	**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-demm u tas-sistema limfatika	Anemija (G3/4: 3%); Newtropenija (G3/4: 59.2%); Trombożitopenija (G3/4: 1.6%); Newtropenija bid-deni (G3/4: NA)		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3/4: 0.6%)	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 1.5%)		
Disturbi fis-sistema nervuża	Disgewżja (G3/4: 0.6%); Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: < 0.1%)	Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0%);	Sinkope (G3/4: 0%): Newrotossiċità (G3/4:0 %) Ħedla ta' ngħas (G3/4: 0%)
Disturbi fl-għajnejn	Konġuntivite (G3/4: < 0.1%)	Żieda fid-dmugħ (G3/4: < 0.1%)	
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 0.2%)	
Disturbi vaskulari	Vasodilatazzjoni (G3/4: 0.5%)	Pressjoni baxxa (G3/4: 0%); Flebite (G3/4: 0%);	Edima limfatika (G3/4: 0%)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Sogħla (G3/4: 0%)	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (G3/4: 5.0%); Stomatite (G3/4: 6.0%); Rimettar (G3/4: 4.2%); Dijarea (G3/4: 3.4%); Stitikezza (G3/4: 0.5%)	Ugigħ 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-skeletrali 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%)		

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Investigazzjonijiet		Żieda fil-piż (G3/4: 0 %); Tnaqqis fil-piż (G3/4: 0.2 %)	

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

Disturbi fis-sistema nervuża
Fl-istudju TAX316, in-newropatija periferika tas-sensazzjoni bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni f'84 pazjent (11.3%) fil-fergħa TAC u fi 15-il pazjent (2 %) fil-fergħa FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 8 snin), in-newropatija periferika tas-sensazzjoni ġiet 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 ġiet 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 konġestiva tal-qalb. Il-pazjenti kollha minbarra pazjent wieħed f'kull fergħa ġew iddijanjostikati b'insuffiċjenza konġestiva tal-qalb wara aktar minn 30 jum tal-perijodu tal-kura. Żewġ pazjenti fil-fergħa tat-TAC u 4 pazjenti fil-fergħa tal-FAC mietu kawża ta' insuffiċjenza tal-qalb.
Fl-istudju GEICAM 9805, 3 pazjenti (0.6 %) fil-fergħa ta' TAC u 3 pazjenti (0.6 %) fil-fergħa ta' FAC żviluppaw insuffiċjenza konġestiva tal-qalb (*congestive heart failure-CHF*) waqt il-perjodu ta' osservazzjoni. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) ebda pazjent ma kellu CHF fil-fergħa TAC u pazjent wieħed fil-fergħa ta' TAC miet kawża ta' kardjomijopatija mwessa' u ġie osservat li pazjent 1 (0.2 %) kien qed ibati minn CHF fil-fergħa FAC.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda
Fl-istudju TAX 316, alopeċja li ppersistit matul il-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament fit-tmiem tal-kimoterapija ġiet irrappurtata f'687 minn 744 pazjent fuq TAC (92.3 %) u 645 minn 736 pazjent (87.6 %) fuq FAC.
Fit-tmiem tal-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament (medjan proprju taż-żmien ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament ta' 8 snin)), l-alopeċja kienet għadha hemm f'29 pazjent fuq TAC (3.9 %) u f'16-il pazjent fuq FAC (2.2%).
Fl-istudju GEICAM 9805, alopeċja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u li ppersistiet waqt il-perjodu ta' osservazzjoni ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja f'49 pazjent (9.2 %) fil-fergħa ta' TAC u f'35 pazjent (6.7 %) fil-fergħa ta' FAC. Alopeċja marbuta mal-mediċina tal-istudju bdiet jew marret għall-agħar waqt il-perjodu ta' osservazzjoni fi 42 pazjent (7.9 %) fil-fergħa ta' TAC u 30 pazjent (5.8 %) fil-fergħa ta' FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) l-alopeċja ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja f'3 pazjenti (0.6 %) fil-fergħa ta' TAC u f'pazjent 1 (0.2 %) fil-fergħa ta' FAC.

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider
F'TAX316, l-amenorreja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u li baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet irrapportata f'202 minn 744 pazjent TAC (27.2 %) u f'125 minn 736 pazjent FAC (17.0 %). L-amenorreja ġiet osservata li kienet għadha hemm fl-aħħar

tal-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 8 snin) f'121 pazjent minn 744 pazjent TAC (16.3 %) u f'86 pazjent FAC (11.7 %).
Fl-istudju GEICAM 9805, l-amenorreja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u li baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja fi 18-il pazjent (3.4 %) fil-fergħa ta' TAC u f'5 pazjenti (1.0 %) fil-fergħa ta' FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) l- amenorreja ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja f'7 pazjenti (1.3 %) fil-fergħa ta' TAC u f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa ta' FAC.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata
Fl-istudju TAX316, l-edima periferika li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet osservata f'119 minn 744 pazjent fuq TAC (16%) u f'23 pazjent minn 736 pazjent fuq FAC (3.1 %). Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 8 snin), l-edima periferika kienet għada għaddejja f'19-il pazjent TAC (2.6%) u f'4 pazjenti (0.5%) fil-fergħa FAC.
Fl-istudju TAX316, il-limfoedima li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet irrapportata f'11 minn 744 pazjent fuq TAC (1.5%) u f'pazjent 1 minn 736 pazjent fuq FAC (0.1 %). Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 8 snin), limfoedima kienet osservata li kienet għada għaddejja f'6 pazjenti TAC (0.8%) u f'pazjent 1 (0.1%) fil-fergħa FAC.
Fl-istudju TAX316, l-astinja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet irrapportata f'236 minn 744 pazjent fuq TAC (31.7%) u f'180 minn 736 pazjent fuq FAC (24.5 %). Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 8 snin), l-astinja kienet osservata li kienet għada għaddejja f'29 pazjent TAC (3.9%) u f'16-il pazjent (2.2%) fil-fergħa FAC.
Fl-istudju GEICAM 9805, l-edima periferika li bdiet matul il-perijodu ta' trattament baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa TAC u f'2 pazjenti (0.4 %) fil-fergħa FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) ebda pazjent (0 %) fil-fergħa TAC ma kellu edima periferika u ġiet osservata li kienet għada għaddejja f'pazjent 1 (0.2 %) fil-fergħa FAC.
Limfoedima li bdiet matul il-perijodu ta' trattament baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni f'5 pazjenti (0.9 %) fil-fergħa TAC u f'2 pazjenti (0.4 %) fil-fergħa FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni, il-limfoedima kienet osservata li kienet għada għaddejja f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa TAC u f'pazjent 1 (0.2 %) fil-fergħa FAC.
L-astinja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u ippersistiet waqt il-perjodu ta' osservazzjoni ġiet 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-aħħar 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 ġiet irrappurtata f'3 minn 744 pazjent fuq TAC (0.4 %) u f'1 minn 736 pazjent fuq FAC (0.1 %). Pazjent 1 fuq TAC (0.1 %) u pazjent 1 fuq FAC 90.1 %) mietu minħabba AML matul il-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 8 snin). Is-sindrome majilodisplastik ġie rrappurtat f'2 minn 744 pazjenti fuq TAC (0.3 %) u f'1 minn 736 pazjent fuq FAC (0.1 %).
Wara 10 snin ta' osservazzjoni fl-istudju GEICAM 9805, lewkimja akuta seħħet f'pazjent 1 minn 532 pazjent (0.2 %) fil-fergħa TAC. Ebda każ ma ġie rrapportat f'pazjenti fil-fergħa FAC. Fiż-żewġ gruppi ta' kura, ebda pazjent ma ġie ddijanjostikat bis-sindrome majilodisplastik.

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

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

	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 TAXOTERE 75 mg/m² użat flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet Avversi**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni assoċjata man-newtropenija; Infezzjoni (G3/4: 11.7%)	
Disturbi fid-demm u fis-sistema limfatika	Anemija (G3/4: 20.9%); Newtropenija (G3/4: 83.2%); Trombożitopenija (G3/4: 8.8%); Newtropenija bid-deni	
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva (G3/4: 1.7)	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anorexja (G3/4: 11.7%)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 8.7%)	Sturdament (G3/4: 2.3%); Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 1.3%)
Disturbi fl-għajnejn		Tidmigħ miżjud (G3/4: 0%)
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Nuqqas ta' smigħ (G3/4: 0%)
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 1.0%).
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea (G3/4: 19.7%); Tqalligħ (G3/4: 16%); Stomatite (G3/4: 23.7%); Rimettar (G3/4: 14.3%)	Stitikezza (G3/4: 1.0 %); Ugigħ gastro-intestinali (G3/4: 1.0%); Esofaġite/disfaġja/odinofaġja (G3/4: 0.7%)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja (G3/4: 4.0%)	Raxx bil-ħakk (G3/4: 0.7%); Mard tad-dwiefer (G3/4: 0.7%); Esfoljazzjoni tal-ġilda (G3/4: 0%)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letarġija (G3/4: 19.0%); Deni (G3/4: 2.3%); Żamm tal-fluwidu (sever/li jpoġġi l-ħajja f'periklu: 1%)	

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

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

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi f'kanċer tar-ras u tal-għonq għal TAXOTERE 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 ħafna**	**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)		Uġigh tal-kanċer (G3/4: 0.6%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4:76.3%) Anemija (G3/4: 9.2%); Trombożitopenija (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-għajnejn		Tidmigħ miżjud Konġuntivite	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Nuqqas ta' smigħ	
Disturbi fil-qalb		Mard iskemiku tal-mijokardju (G3/4:1.7%) Arritmija	Arritmija (G3/4: 0.6%)
Disturbi vaskulari		Disturbi fil-vini (G3/4:0.6%)	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (G3/4:0.6%) Stomatite (G3/4:4.0%) Dijarea (G3/4:2.9%) Rimettar (G3/4:0.6%)	Stitikezza Esofaġite/disfaġja/ odinofaġja (G3/4:0.6%) Uġigħ addominali Dispepsja Emoraġija gastrointestinali (G3/4:0.6%)	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja (G3/4:10.9%)	Raxx bil-ħakk Ġilda xotta Ġilda esfoljattiva (G3/4:0.6%)	
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*		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 ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 3.6%);	Infezzjoni bin-newtropenija	
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Uġigħ tal-kanċer (G3/4: 1.2%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 83.5%); Anemija (G3/4: 12.4%); Trombożitopenija (G3/4: 4.0%) Newtropenija bid-deni		
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 12.0%)		
Disturbi fis-sistema nervuża	Disgewżja /Parosmja (G3/4: 0.4%); Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 1.2%)	Sturdament (G3/4: 2.0%) Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0.4%);	
Disturbi fl-għajnejn		Tidmigħ miżjud;	Konġuntivite

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Nuqqas ta' smigħ (G3/4: 1.2%);		
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 2.0%)	Mard iskemiku tal-mijokardju
Disturbi vaskulari			Disturbi fil-vini
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (G3/4: 13.9%); Stomatite (G3/4: 20.7%); Rimettar (G3/4: 8.4%) Dijarea (G3/4: 6.8%); Esofaġite/disfaġja/ odinofaġja (G3/4: 12.0%); Stitikezza (G3/4: 0.4%);	Dispepsja (G3/4: 0.8%); Ugigħ gastro-intestinali (G3/4: 1.2%); Emoraġija gastrointestinali (G3/4: 0.4%)	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja (G3/4: 4.0%); Raxx bil-ħakk;	Ġilda xotta; Deskwamazzjoni tal-ġilda	
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*		Majalġja (G3/4: 0.4%)	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letarġija (G3/4: 4.0%); Deni (G3/4: 3.6%); Żamm tal-fluwidu (G3/4: 1.2%); Edima (G3/4: 1.2%)		
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-piż		Żieda fil-piż

L-esperjenza wara li tpoġġa fis-suq

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

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika
Trażżin tal-mudullun u reazzjonijiet avversi oħra ematoloġiċi kienu irrapportati. Koagulazzjoni intrvasculari mifruxa (DIC), spiss assoċjata ma' sepsis u insuffiċjenza ta' organi multipli, kienet irrapportata.

Disturbi fis-sistema immuni
Xi każijiet ta' xokk anafilattiku, x'imdaqqiet fatali, kienu irrapportati.
Ġew irrapportati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (frekwenza mhux magħrufa) b'docetaxel f'pazjenti li qabel kellhom reazzjonijiet ta' sensittività 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'imdaqqiet waqt l-infużjoni tas-sustanza.

Disturbi fl-għajnejn
Każijiet rari ħafna ta' disturbi viżivi li jgħaddu (leħħiet, dawl ileħħ u skotomata) li tipikament ġraw waqt l-infużjoni tal-prodott mediċinali, u assoċjati flimkien ma' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, kienu irrapportati. Dawn kienu riversibbli hekk kif twaqqfet l-infużjoni. Każijiet ta' tidmigħ b'konġuntivite jew mingħajrha, bħal każijiet ta' mblokkar tal-pajp tad-dmugħ, li jqattar fl-imnieħer, u b'hekk irriżulta f'tidmigħ eċċessiv, kienu rarament irrapportati. Ġew irrappurtati każijiet ta' edima makulari ċistojde (CMO) f'pazjenti kkurati b'docetaxel.

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika
Każijiet rari ta' effetti tossiċi fuq il-widna, nuqqas u/jew telf tas-smigħ kienu irrapportati.

Disturbi fil-qalb
Każijiet rari ta' infart mijokardijaku kienu irrapportati.
Ġiet irrapportata arritmija ventrikulari inkluż takikardija ventrikulari (frekwenza mhux magħrufa) ,xi kultant fatali, f'pazjenti ttrattati b'docetaxel f'skedi ta' dożaġġi li fihom taħlita ta' doxorubicin, 5-fluorouracil u/ jew cyclophosphamide.

Disturbi vaskulari
Ġrajjiet tromboemboliċi kienu rarament irrapportati.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali
Sindromu ta' distress respiratorju akut u każijiet ta' pnewmonite/pnewmonja interstizjali, mard interstizjali tal-pulmun, fibrożi tal-pulmun u insuffiċjenza respiratorja , xi kultant fatali, kienu rarament irrapportati. Każijiet rari ta' pnewmonite dovut għar-radjazzjoni ġew irrapportati f'pazjenti li fl-istess ħin kienu qed jirċievu r-radjuterapija.

Disturbi gastro-intestinali
Ġew irrapportati każijiet rari ta' enterokolite, inkluż kolite, kolite iskemika u enterokolite newtropenika li jistgħu jirriżultaw fatali (frekwenza mhux magħrufa).
Ġew irrapportati okkorrenzi rari ta' deidrazzjoni bħala konsegwenza ta' ġrajjiet 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 Pustulloži Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) kienu ġew irrapportati b'docetaxel. B'docetaxel, ġew irrapportati tibdil tat-tip sklerodermali, ħafna drabi wara limfedima periferali. Ġew irrapportati każijiet ta' alopeċja permanenti (frekwenza mhux magħrufa).

Disturbi fil-kliewi 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-radjazzjoni kienu rarament irrapportati.
Reazzjoni f'sit tal-injezzjoni ta' titqiba preċedenti (terġa' sseħħ reazzjoni f'sit ta' estravażjoni preċedenti wara l-għoti ta' docetaxel f'sit differenti) ġiet osservata f'sit ta' estravażjoni preċedenti (frekwenza mhux magħrufa).

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

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni
Ġew irrapportati każijiet ta' żbilanċ fl-elettroliti. Ġew irrappurtati każijiet ta' iponatrimja, l-aktar assoċjati b'deidratazzjoni, rimettar u pulmonite. Ġew osservati ipokalimja, ipomanjesimja u ipokalċimja, ħafna 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-skeletriku
Mijosite ġiet irrapportata b'docetaxel (frekwenza mhux magħrufa).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati
Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 jirrappurtaw 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 speċjaliżżat u l-funzjoni ta' l-organi vitali għandha tkun immoniterjata. F'każijiet ta' dożaġġ eċċessiv, il-ġrajjiet avversi jistgħu jiġu mistennija li jmorru għall-agħar. Il-kumplikazzjonijiet primarji u antiċipati ta' doża eċċessiva jikkonsistu f'trażżin tal- mudullun ta' l-għadam, newrotossiċità periferika u infjammazjoni tal-mukoża. Il-pazjenti għandhom jingħataw il-G-CSF terapewtikament mill-aktar fis possibbli wara li tkun skoperta li ngħatat doża eċċessiva. Miżuri oħra sintomatiċi u xierqa għandhom jittieħdu, skont kif inhu meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmako-terapewtika: 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 jħarbat 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 klonoġeniċi 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'attivita fuq it-tumuri esperimentali, kontra tumuri mlaqqmin u avvanzati derivati mill-ġrieden u mill-bnedmin.

Effikaċja klinika u sigurtà

Il-kanċer tas-sider

TAXOTERE użat flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide: terapija miżjuda

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

Id-data minn studju f'ċentri multipli, fejn kemm il-pazjenti kif ukoll l-investigaturi kienu jafu x'mediċini qed jintużaw, u l-pazjenti tqassmu mingħajr għażla, isaħħu l-użu ta' docetaxel għat-trattament miżjud f'pazjenti li għandhom kanċer tas-sider li nfirex fil-glandoli limfatiċi u li huwa operabbli b'KPS ta' ≥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 newtropenija komplikata (newtropenija bid-deni, newtropenija fit-tul jew infezzjoni). Il-pazjenti fil-fergħa TAC irċevew 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-radjuterapija miżjuda kienet preskritta skont il-prattiċi awtorevoli fiċ-ċentri li ipparteċipaw fl-istudji u dan ingħata lil 69% tal-pazjenti li ħadu TAC u 72% tal-pazjenti li ħadu FAC. Saru żewġ analisi temporanji u analisi finali waħda. L-ewwel analisi temporanja ġiet 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' viżti ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament (sakemm ma kellhomx ġrajja DFS jew ma marrux aktar għall-viżti ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament). Is-sopravivenza mingħajr mard (DFS) kienet il-punt tal-waqfien ewlieni tal-effikaċja u s-sopravivenza totali (OS) kienet il punt tal-waqfien sekondarju tal-effikaċja.

L-analisi finali saret b'perijodu ta' osservazzjoni medjan attwali ta' 96 xahar. Is-sopravivenza ikkaratteriżżata minn nuqqas tal-marda kienet b'mod sinifikattiv itwal fil-fergħa TAC meta kienet imqabbla mal-fergħa FAC. L-inċidenza tar-rikaduta hekk kif għaddew 10 snin tnaqqas fil-pazjenti li rċevew TAC meta mqabbel ma' dawk li rċevew FAC (39% kontra 45%, rispettivament) li tfisser riskju assolut imnaqqas b'6% (p = 0.0043). Sopravivenza totali wara 10 snin kienet kibret b'mod sinifikattiv b'TAC meta mqabbla ma' FAC (76% kontra 69% rispetivament) 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 analiżżati:

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

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

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

Tagħrif minn studju li sar f'ċentri multipli, fejn kemm il-pazjenti kif ukoll l-investigaturi kienu jafu x'mediċini qed jintużaw u fejn il-pazjenti tqassmu b'mod arbitrarju, isaħħah l-użu ta' TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m^2 mogħti siegħa wara doxorubicin 50 mg/m^2 u cyclophosphamide 500 mg/m^2 (539 pazjent fil-fergħa tat-TAC), jew doxorubicin 50 mg/m^2 segwit minn fluorouracil 500 mg/m^2 u cyclophosphamide 500 mg/m^2 (521 pazjent fil-fergħa tal-FAC), bħala kura miżjuda f'pazjenti b'kanċer operabbli fis-sider li ma nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider u li għandhom riskju għoli ta' rikaduta skont il-kriterji St.Gallen tal-1998 (daqs tat-tumur >2 cm u/jew RE u RP negattivi u/jew grad għoli istoloġiku/nukleari (grad 2 sa 3) u /jew età <35 years). Iż-żewġ skedi ta' dożaġġ ġew mogħtija darba kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli. TAXOTERE ġie mogħti bħala infużjoni ta' siegħa, il-prodotti mediċinali kollha l-oħra ġew mogħtija minn ġol-vini fil-jum 1 kull tliet ġimgħat. Il-prevenzjoni primarja permezz ta'G-CSF ġiet magħmula obbligatorja fil-fergħa tat-TAC wara li b'mod arbitrarju ġew magħżula 230 pazjent. L-inċidenza ta' newtropenja ta' Grad 4, newtropenja bid-deni u infezzjoni newtropenika naqset fil-pazjenti li rċevew 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+ irċevew tamoxifen 20 mg darba kuljum għal 5 snin. Ġiet miżjuda t-terapija ta' radjazzjoni skont il-linji gwida li kien hemm fl-istituzzjonijiet li ħadu parti fl-istudju u ġiet mogħtija lis-57.3% tal-pazjenti li rċevew it-TAC u lill-51.2% tal-pazjenti li rċevew il-FAC.

Saret analiżi waħda primarja u analiżi waħda aġġornata. L-analiżi primarja saret meta l-pazjenti kollha kienu ġew osservati għal aktar minn 5 snin (medjan taż-żmien ta' osservazzjoni ta' 77 xahar). L-analiżi aġġornata saret meta l-pazjenti kollha waslu sal-vista ta' 10 snin (medjan taż-żmien ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) (ħlief jekk kellhom każ ta' DFS jew ma kinux baqgħu imorru għall-osservazzjoni). Sopravivenza ħielsa 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 ħielsa 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' dawk 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 dawk 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 fergħat 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-fergħa ta' TAC u 91.4 % fil-fergħa ta' FAC, fil-punt tat-8 sena ta' osservazzjoni, u 91.3 % fil-fergħa ta' TAC u 89 % fil-fergħa ta' FAC, fil-punt tal-10 sena ta' osservazzjoni.

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

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

Analiżi ta' Gruppi Sekondarji-Studju ta' Terapija Miżjuda f'Pazjenti b'Kanċer tas-Sider li ma nfirixx fil-Glandoli Limfatiċi
(Analiżi Intenzjoni-biex-Tikkura))

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

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

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

	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 cyclophospamide
CI = confidence interval; RE = riċettur tal-estroġenu
RP = riċettur tal-proġesteron
[a] RE/RP-negattiv jew Grad 3 jew daqs tat-tumur >5 cm

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

Saru żewġ studji fil-fażi III, t'għamla komparattiva u magħmula mingħajr għażla, fejn kien hemm total ta' 326 suġġetti fejn it-trattament oriġinali kien b'sustanzi ċitotossiċi 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/m^2 kull 3 ġimgħat.

F'dawk il-pazjenti li kienu ħadu l-kors bis-sustanza alkylating, li falla, docetaxel kien imqabbel ma' doxorubicin (75 mg/m^2 kull 3 ġimgħat). Mingħajr m'affettwa iż-żmien totali tas-sopravivenza (għal docetaxel 15-il xahar kontragħal doxorubicin 14-il xahar, p = 0.38), jew iż-zmien sakemm javvanza t-tumur (b'docetaxel 27 ġimgħa kontra li d-doxorubicina kien ta' 23 ġimgħa, p = 0.54), docetaxel wera rata ta' rispons aktar għolja (52% kontra 37%, p = 0.01) u qassar iż-żmien għar-rispons (12-il ġimgħa vs 23 ġimgħa, p = 0.007). Tliet pazjenti fuq docetaxel (2%) ma komplewx il-kura minħabba żamm ta' fluwidu, waqt li 15-il pazjent fuq id-doxorubicin (9%) waqfu l-kura minħabba tossiċità kardijaka (tliet każijiet fatali ta' insuffiċenza konġestiva 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/m^2 kull 6 ġimgħat u 6 mg/m^2 kull 3 ġimgħat). Docetaxel żied 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' pacilitaxel fit-trattament ta' kanċer tas-sider avvanzat, f'pazjenti li t-terapija preċedenti kellha tinkludi xi anthracycline. It-total ta' 449 pazjenti kienu mqassma, mingħajr għażla, biex jirċievu jew docetaxel 100 mg/m^2 li tingħata bħala infużjoni tul siegha, jew paclitaxel 175 mg/m^2 bħala infużjoni tul ta' 3 sigħat. Il-pazjenti fiż-żewġ gruppi ngħataw il-mediċini kull 3 ġimghat.

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 ghall-avvanz (24.6 ġimgħat kontra 15.6 ġimgħat; p < 0.01) u ż-zmien medjan ta' kemm għexu (15.3 xhur kontra 12.7 xhur; p = 0.03).
Aktar ġrajjiet avversi ta' grad 3/4 kienu innotati b'docetaxel bħala monoterapija (55.4%) meta mqabbel ma' paclitaxel (23%).

TAXOTERE użat flimkien ma' doxorubicin

Studju wieħed kbir fil-fażi III, li sar mingħajr għażla, involva 429 pazjent b'mard metastatiku li ma kienux ittrattati preċedentement. Dawn ingħataw doxorubicin (50 mg/m^2) flimkien ma' docetaxel (75 mg/m^2) (il-fergħa AT) kontra doxorubicin (60 mg/m^2) flimkien ma' cyclophosphamide (600 mg/m^2) (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 ogħla 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 ogħla ta' newtropenija severa (90% kontra 68.6%), newtropenija bid-deni (33.3% kontra 10%), infezzjoni (8% kontra 2.4%), dijareja (7.5% kontra 1.4%), astenja (8.5% kontra 2.4%) u uġigħ (2.8% kontra 0%), mill-fergħa AC. Minn naħa l-oħra, il-fergħa AC uriet inċidenza ogħla ta' anemija severa (15.8% kontra 8.5%) mill-fergħa AT, kif ukoll inċidenza ogħla ta' tossiċita severa kardijaka: insuffiċenza konġestiva tal-qalb (3.8% kontra 2.8%), ir-rata assoluta tal-LVEF tnaqqset ≥ 20% (13.1% kontra 6.1%), ir-rata assoluta tal-LVEF tnaqqset ≥ 30% (6.2% kontra1.1%). Imwiet minn kawża tossika ġraw f'pazjent wieħed fil-fergħa AT (insuffiċjenza konġestiva tal-qalb) u f'4 pazjenti fil-fergħa AC (1 dovut għal xokk settiku u 3 minħabba insuffiċenza konġestiva tal-qalb).
Fiż-żewġ friegħi, il-kwalità tal-ħajja imkejjla mil-kwestjonarju tal-EORTC, kienet komparabbli u stabbli waqt it-trattament u l-visti sussegwenti.

TAXOTERE użat flimkien ma' trastuzumab

Docetaxel użat flimkien ma' trastuzumab kien studjat fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, liema tumuri kienu jipproduċu HER 2, u li precedentement ma rċevewx il-kimoterapija għal mard metastatiku. Mija sitta u tmenin (186) pazjent kienu mqassma mingħajr għażla biex jieħdu docetaxel (100 mg/m^2) 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 pivitali kien l-immuno-kimika fil-ħistoloġija (IHC). Minoranza ta' pazjenti kienu ittestjati bl-użu ta' *fluorescence in-situ hybridization* (FISH). F'dan l-istudju, 87% tal-pazjenti kellhom mard li kien IHC 3+, u 95% tal-pazjenti li dahlu fl-istudju kellhom mard li kien IHC 3+ u/jew FISH pożittiv. Ir-riżultati ta' effikaċja huma mogħtija fil-qosor fit-tabella murija hawn taħt:

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

TTP=iż-żmien għal progressjoni; "ne" jindika li ma setax ikun stmat jew li ma kienx għadu milħuq
[1]Sett sħiħ ta' l-analiżi (bit-tir ta' fejqan)
[2]Is-sopravivenza medjana u stmata

TAXOTERE użat flimkien ma' capecitabine

It-data minn studju wieħed f'ċentru multipli fil-fażi III, ta' studju kliniku, u li sar mingħajr għażla u li kien ikkontrollat, issostni l-użu ta' docetaxel flimkien ma' capecitabine għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat lokalment jew dak metastatiku, wara li falliet il-kimoterapija ċitotossika, inkluża anthracycline. F'dan l-istudju, 255 pazjent kienu mqassmin, mingħajr għażla, għall-kura b'docetaxel (75 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fuq perijodu ta' siegħa, kull 3 ġimgħat) u capecitabine (1250 mg/m^2 darbtejn kuljum għal ġimgħatejn, segwit b'perijodu ta' waqfien għal ġimgħa). 256 pazjent kienu mqassmin, mingħajr għażla, għall-kura b'docetaxel biss (100 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' siegħa kull 3 ġimgħat). Is-sopravivenza kienet superjuri tal-fergħa fliemkien bit-trattament ta' docetaxel + capecitabine flimkien (p = 0.0126). Is-sopravivenza medjana kienet ta' 442 jum (docetaxel + capecitabine) kontra 352 jum (docetaxel waħdu). Ir-rati totali u oġġettivi ta' rispons fil-popolazzjoni mqassma mingħajr għażla (kif stmat mill-investigatur) kienu 41.6% (docetaxel + capecitabine) kontra 29.7% (docetaxel waħdu); p = 0.0058. Iż-żmien biex jintlaħaq il-mard progressiv kien superjuri bid-docetaxel u capecitabine flimkien (p < 0.0001).
It-tul ta' żmien medjan għal progressjoni kien ta' 186 jiem (docetaxel + capecitabine) kontra ta' 128 jiem (b'docetaxel biss).

<u>*Kanċer tal-pulmun li mhux ikkaratterizzat b'ċelluli żgħar*</u>

Pazjenti ittrattati preċedentement bil-kimoterapija u bir-radjuterapija jew mingħajrha

F'studju fil-fażi III, f'pazjenti ttrattati preċedentement, 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/m^2 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-uġigħ (p <0.01), sustanzi ghall-ugigħ mhux tat-tip tal-morfina (p <0.01), mediċini oħra relatati mal-marda (p = 0.06) u r-radjuterapija (p <0.01), f'pazjenti ittrattati b'docetaxel b'doża ta' 75 mg/m^2, komparat ma dawk fuq l-AKS.

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

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

Fl-istudju fil-fażi III, 1218-il pazjent li kellhom tumur li ma jistax jitneħħa kiruġikament, kategorija IIIB jew IV NSCLC, b'KPS ta' 70% jew akbar, u li ma rċevewx kimoterapija preċedenti għal din il-kundizzjoni, kienu mqassmin, mingħajr għażla, jew fi ġrupp li ħa it-docetaxel (T) f'doża ta' 75 mg/m^2 bħala infużjoni tul siegħa, segwita immedjatament b'cisplatin (Cis) 75 mg/m^2 li ngħata fuq perjodu ta'

bejn 30 sa 60 minuta kull 3 ġimgħat (TCis), jew docetaxel 75 mg/m^2 bħala infużjoni fil vini f'tul ta' siegħa, flimkien ma' carboplatin (AUC 6 mg/ml.minuta) li ngħata f'30 sa 60 minuta kull 3 ġimgħat, jew vinorelbine (V) 25 mg/m^2, mogħti tul 6 sa 10 minuti fil-jiem 1, 8, 15 u 22, segwit b'cisplatin 100 mg/m^2 li ngħata 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	Analiżi Statistika
Sopravivenza totali (L-aħħar stadju primarju tal-proċess):			
Sopravivenza medjana (xhur)	11.3	10.1	Riskju proporzjonali: 1.122 [97.2% CI: 0.937; 1.342]*
Sopravivenza ta' sena (%)	46	41	Differenza fit-trattament: 5.4% [95% CI: -1.1; 12.0]
Sopravivenza ta' sentejn (%)	21	14	Differenza fit-trattament: 6.2% [95% CI: 0.2; 12.3]
Il-ħin medjan għall-progressjoni (ġimgħat):	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-uġigħ, 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-riżultati 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 reżistenti 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 reżistenti għall-kastrazzjoni kienu studjati f'ċentri multipli, mingħajr għażla tal-pazjenti, fl-istudju fażi III (TAX 327). Total ta' 1006 pazjenti b'KPS ≥ 60 kienu mqassma mingħajr għażla fi gruppi ta' trattament kif deskritt hawn taħt:

- Docetaxel 75 mg/m^2 kull 3 ġimgħat għal 10 ċikli.
- Docetaxel 30 mg/m^2 li ngħata kull ġimgħa, għall-ewwel 5 ġimgħat, f'ċiklitwil ta' 6 ġimghat, mogħti għal 5 ċikli.
- Mitoxantrone 12 mg/m^2 mogħti kull 3 ġimghat għal 10 ċikli.

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

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

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

†*Stratified log rank test*
**Threshold for statistical significance=0.0175*
***PSA: Prostate-Specific Antigen*

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

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

Kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv għall-ormon

Studju STAMPEDE

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

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

L-iskeda ta' docetaxel ġiet 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 irċevew kura standard waħidha.

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

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

L-effikaċja ta’ docetaxel flimkien ma’ prednisone jew prednisolone u kura standard fit-trattament ta’ pazjenti b’kanċer tal-prostata metastatiku 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) ***95% CI***	62 51-73	43 40-48
Adjusted hazard ratio 95% CI p-value[a]	0.76 (0.62-0.92) 0.005	
Sopravivenza mingħajr ebda inċident[b] 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 u aġġustat għal kull fattur ta’ klassifikazzjoni (ħlief terapija ormonali miċ-ċentru u ppjanat) u kklassifikat skont il-perjodu ta’ prova

[b] Sopravivenza mingħajr ebda inċident: iż-żmien mill-għażla b’mod arbitraju sal-ewwel evidenza ta’ mill-inqas wieħed 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-skeletru jew mewt mill-kanċer tal-prostata.

Studju CHAARTED

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

- ADT + docetaxel 75 mg/m² mogħti fil-bidu ta’ ADT, amministrat kull 3 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’ docetaxel kontra l-fergħa ta’ kontroll huma mqassra fit-tabella li ġejja:

L-effikaċja ta' docetaxel u ADT fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv 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	--
Rispons ta' PSA ** wara 6 xhur – N(%)	127 (32.0)	77 (19.6)
p-value[a]*	<0.0001	--
Rispons ta' PSA ** wara 12-il xahar – N(%)	110 (27.7)	66 (16.8)
p-value[a]*	<0.0001	--
Żmien sa kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni[b]		
Medjan (xhur)	20.2	11.7
95% CI	(17.2-23.6)	(10.8-14.7)
Adjusted hazard ratio	0.61	--
95% CI	(0.51-0.72)	--
p-value[a]*	<0.0001	--
Żmien sa progressjoni klinika[c]		
Medjan (xhur)	33.0	19.8
95% CI	(27.3-41.2)	(17.9-22.8)
Adjusted hazard ratio	0.61	--
95% CI	(0.50-0.75)	--
p-value[a]*	<0.0001	--

[a] Żmien sakemm iseħħ 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-Antiġen Speċifiku għall-Prostata: PSA level <0.2 ng/mL ittestjat f'żewġ okkażjonijiet konsekuttivi mill-inqas 4 ġimgħat il-bogħod minn xulxin.

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

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

Adenokarċinoma ta' l-istonku

Studju f'ċentri multipli fejn kemm l-investigatur kif ukoll il-pazjent kienu jafu x'mediċini kienu qed jintużaw, u li il-pazjenti tqassmu f'gruppi 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/m^2 fl-ewwel jum) flimkien ma' cisplatin (C) (75 mg/m^2 fl-ewwel jum) u 5-fluorouracil (F) (750 mg/m^2 kuljum għal 5 ijiem), jew cisplatin (100 mg/m^2 fl-ewwel jum) u 5-fluorouracil (1000 mg/m^2 kuljum għal 5 ijiem). It-tul ta' ċiklu ta' trattament kien ta' 3 ġimgħat fil-fergħa TCF u 4 ġimgħat għal fergħa CF. In-numru medjan ta' ċikli li ngħataw lil kull pazjent kien ta' 6 (b'medda ta' 1-16) għall-fergħa TCF, meta mqabbel ma' 4 (b'medda ta' 1-12) għall-fergħa CF. Iż-żmien li ħa t-tumur biex avvanza (TTP) kien l-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 taħt fit-tabella li tmiss:

L-Effikaċja ta' docetaxel fit-trattament ta' pazjenti b'adenokarċinoma 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) *p-value	1.473 (1.189-1.825) 0.0004	
Sopravivenza medjana (xhur) (95%CI) Estimu ta sentejn (%)	9.2 (8.38-10.58) 18.4	8.6 (7.16-9.46) 8.8
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI) *p-value	1.293 (1.041-1.606) 0.0201	
Ir-rata totali ta' rispons (CR+PR) (%) p-value	36.7 0.0106	25.4
Mard progressiv bħala l-aħjar rispons totali (%)	16.7	25.9

*Unstratified logrank test

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

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

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

Kanċer tar-ras u ta' l-għonq

- Kimoterapija Induttiva segwita bi radjuterapija (TAX323)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel fit-trattament induttiv ta' pazjenti li kellhom kanċer tat-tip squamous cell tar-ras u l-għonq (SCCHN), kienu evalwati fil fażi III ta' studju magħmul minn ċentri multipli, fejn kemm l-investigatur kif ukoll il-pazjent kienu jafu x'mediċini qed jintużaw, u fejn il-pazjenti tqassmu mingħajr għażla (TAX323). F'dan l-istudju, 358 pazjent li kellhom SCCHN

inoperabbli u lokalment avvanzat u b'performance status ta' WHO ta' 0 jew 1, tqassmu lil waħda miż-żewġ frieġhi tat-trattament mingħajr għażla. Pazjenti tal-fergħa ta' docetaxel ingħataw docetaxel (T) 75 mg/m^2, segwit minn cisplatin (P) 75 mg/m^2, segwit minn 5-fluorouracil (F) 750 mg/m^2 kuljum bħala infużjoni kontinwa għal 5 ijiem. Din is-sistema ta' kura ingħatat kull tliet ġimgħat għal 4 ċikli fil-każ li, ta' l-anqas, rispons ċkejken kien ikun osservat wara żewġ ċikli (≥ 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/m^2 segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 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 (≥ 25% tnaqqis fid-daqs tat-tumur permezz ta' kejl f'żewġ dimensjonijiet). Fit-tmiem tal-kimoterapija, b'intervall minimu ta' 4 ġimgħat u intervall massimu ta' 7 ġimgħat, il-pazjenti fejn it-tumur m'avvanzax, ingħataw ir-radjuterapija (RT), skont il-gwidi stabbiliti, għal 7 ġimgħat (PF/RT). It-terapija lokoreġjonali bir-radjazzjoni kienet mogħtija jew permezz ta' sistemi ta' frazzjoni konvenzjonali (1.8 Gy - 2.0 Gy darba kuljum, 5 ijiem fil-ġimgħa sa doża totali ta' 66 to 70 Gy), jew bħala terapija ta' radjazzjoni mgħaġġla/iperfrazzjonata (darbtejn kuljum, b'intervall minimu ta' interfraction ta' 6 sigħat, 5 ijiem fil-ġimgħa). Total ta' 70 Gy kien irrakkomandat għal sistemi ta' trattamenti mgħaġġla u 74 Gy ghal skemi iperfrazzjonati. It-tneħħija kirurġika tat-tumur kienet permessa wara l-kimoterapija, qabel jew wara r-radjuterapija. Il-pazjenti tal-fergħa ta' TPF irċevew il-profilassi bl-antibijotiċi permezz ta' ciprofloxacin 500 mg oralment darbtejn kuljum għal 10 ijiem, mibdi fil-hames jum ta' kull ċiklu, jew l-ekwivalenti. L-aħħar stadju primarju tal-proċess f'dan l-istudju, is-sopravivenza mingħajr l-avvanz (PFS), kien b'mod sinifikattiv itwal tal-fergħa ta' TPF, meta mqabbel mal-grupp ta' PF, p = 0.0042 (PFS medjan: 11.4 kontra 8.3 xhur, rispettivament) b'tul ta' żmien sħiħ u medjan ta' osservazzjoni wara l-kura ta' 33.7 xhur. Is-sopravivenza totali u medjana kienet anke b'mod sinifikattiv itwal fil-każ tal-grupp TPF, meta mqabbel ma' dak tal-fergħa PF (OS medjan: 18.6 kontra 14.5 xhur, rispettivament), b'tnaqqis tar-riskju ta' mortalità b'28%, p = 0.0128. Ir-riżultati ta' l-effikaċja huma murija fit-tabella hawn taħt:

<u>L-Effikaċja ta' docetaxel fit-trattament induttiv ta' pazjenti b'SCCHN inoperabbli u lokalment avvanzat (Analiżi bl-Iskop li Titratta)</u>

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 sħiħ bil-kimoterapija (%) (95%CI)	67.8 (60.4-74.6)	53.6 (46.0-61.0)
***p-value	0.006	
L-aħjar rizultat sħiħ bit-trattament studjat [kimoterapija +/- radjuterapija] (%) (95%CI)	72.3 (65.1-78.8)	58.6 (51.0-65.8)
***p-value	0.006	
It-tul medjan taż-żmien għar-rispons tal-kimoterapija ± radjuterapija (xhur) (95%CI)	n = 128 15.7 (13.4-24.6)	n = 106 11.7 (10.2-17.4)
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI)	0.72 (0.52-0.99)	

**p-value	0.0457

Proporzjon ta' riskju ta' anqas minn 1 huwa favur docetaxel + cisplatin + 5-FU
*Cox model (aġġustament għas-sit tat-tumur Primarju, T and N stadji kliniċi u PSWHO)
**Logrank test
***Chi-square test

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

Il-parametri tal-beneficċju kliniku
L-iskaletti ta' l-iskala ta' l-istatus ta' kapaċità, għar-ras u l-għonq (PSS-HN), maħduma biex jitkejlu l-ftehim fid-diskors, il-kapaċità biex wieħed 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-uġigħ tjiebet waqt it-trattament fiż-żewġ gruppi li jindika l-immaniġġar adegwat ta' l-uġigħ.

- Kimoterapija Induttiva segwita bi kimoradjuterapija (TAX324)

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 avvanzat 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 avvanzat 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-sigurta' konsidrata 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/m^2 bħala infużjoni fil-vini fl-ewwel jum segwit minn cisplatin (P) 100 mg/m^2 li jingħata bħala infużjoni fil-vini fuq tul ta' 30 minuta sa 3 sigħat, segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 kuljum bħala infużjoni kontinwa minn jum 1 sa jum 4. Iċ-ċikli ngħataw ripetutament kull tliet ġimgħat għal 3 ċikli.. Il-pazjenti kollha fejn it-tumur m'avvanzax, ingħataw (CRT), skont il-protokol (TPF/CRT). Pazjenti tal-fergħa kompettitiva rċevew cisplatin (P) 100 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fuq tul ta' 30 minuta sa 3 sigħat f'jum 1, segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 kuljum bħala infużjoni kontinwa minn jum 1 sa jum 5. Iċ-ċikli ngħataw ripetutament kull tliet ġimgħat għal 3 ċikli.. Il-pazjenti kollha fejn il-marda m'avvanzatx ingħataw CRT skont il-protokoll (PF/CRT). Pazjenti fi zewġ friegħi tat-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 dożi. Ir-radjazzjoni kienet mogħtija permess ta' apparat megavoltage b'użu kuljum ta frazzjoni (2 Gy kull jum, 5 jiem fil-ġimgħa għal 7 ġimgħat, għad doża totali ta' 70-72 Gy). Il-kirurġija fuq sit primarju tal-marda u/jew l-għonq huwa kunsidrat f'kull ħin 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 murija fit-tabella hawn taħt:

L-Effikaċja ta’ docetaxel fit-trattament induttiv ta’ pazjenti b’SCCHN inoperabbli u lokalment avvanzat (Analiżi 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) *p-value	0.70 (0.54-0.90) 0.0058	
PFS madjana (xhur) (95%CI)	35.5 (19.3-NA)	13.1 (10.6-20.2)
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI) **p-value	0.71 (0.56-0.90) 0.004	
L-aħjar rizultat sħiħ (CR + PR) bil-kimoterapija (%) (95%CI)	71.8 (65.8-77.2)	64.2 (57.9-70.2)
***p-value	0.070	
L-aħjar rizultat sħiħ (CR + PR) bit-trattament studjat [kimoterapija +/- kimoradjuterapija] (%) (95%CI)	76.5 (70.8-81.5)	71.5 (65.5-77.1)
***p-value	0.209	

Proporzjon ta’ riskju ta’ anqas minn 1 huwa favur docetaxel + cisplatin + fluorouracil
*Log-rank test mhux aġġustat
**Logrank test mhux aġġustat, mhux aġġustat għal paraguni multipli
***Chi-square test, mhux aġġustat għal paraguni multipli
NA - Ma jgħoddx f’dan il-każ.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini neħħiet l-obbligu li għandhom jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b’TAXOTERE 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 nasofariġijali 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/m^2 fil-fażi I ta’ l-istudji. Il-profil kinetiku ta’ docetaxel huwa indipendenti mid-doża użata u huwa konsistenti ma’ mudell farmakokinetiku bi tliet oqsma, biż-żmien kemm idum biex jonqos bin-nofs fil-livell tad-demm għall-fażijiet (terminali) α, β u γ huwa ta’ 4 minuti, 36 minuta u bejn 11.1 u 17.5 sigħat, rispettivament, meta ttieħdu kampjuni sa 24 siegħa. Studju addizzjonali li evalwa l-farmakokinetika ta’ docetaxel b’dożi simili (75 – 100 mg/m^2) f’pazjenti, iżda fuq intervall itwal ta’ żmien (fuq perjodu ta’ 22 jum) sab medja itwal ta’ ħin terminali ta’ bejn 91 u 120 siegħa li fiha s-sustanza fid-demm damet biex tonqos bin-nofs. Il-fażi 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/m^2 li ngħatat bħala infużjoni fi żmien siegħa, l-ogħla livell medju fil-plażma kien ta’ 3.7 µg/ml b’AUC korrispondenti ta’ 4.6 sigħat.µg/ml. Il-valuri medji tat-tneħħija totali mill-ġisem u l-volum ta’ distribuzzjoni meta jintlaħaq stat stabbli u miżmum kienu 21 l/siegħa/m^2 u

1131 l, rispettivament. Varjazzjoni bejn individwu u ieħor fit-tneħħija totali tas-sustanza mill-ġisem kien ta' madwar 50%. Docetaxel huwa iktar minn 95% marbut mal-proteini tal-plażma.

Eliminazzjoni

Studju b'^{14}C-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 ngħatat, rispettivament. Madwar 80% tar-radjuattività irkuprata fl-ippurgar titneħħa waqt l-ewwel 48 siegħa bħala prodott metaboliku inattiv, wieħed ewlieni u tliet prodotti oħra inattivi u minuri, kif ukoll ammonti żgħar ħafna ta' prodott mediċinali mhux mibdula.

Popolazzjonijiet speċjali

Età u sess
Analiżi farmakokinetika tmexxiet f'popolazzjoni ta' 577 pazjent fuq docetaxel. Il-parametri farmakokinetiċi stmati b'dan il-mudell kienu viċin ħafna għal dawk stmati mill-istudji fil-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 suġġestiv ta' indeboliment tal-fwied minn grad ħafif sa moderat , (ALT, AST ≥ 1.5 drabi ta' l-OLN assoċjat ma' livelli ta' l-enzima alkaline phosphatase ≥ 2.5 drabi ta' l-OLN), it-tneħħija totali tbaxxiet b'medja ta' 27% (ara sezzjoni 4.2).

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

Terapija flimkien ma' prodotti oħra

Doxorubicin
Meta ntużaw flimkien, doetaxel 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 ngħataw 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 ngħata ma' cisplatin kienet l-istess bħal meta ngħata waħdu. Il-profil farmakokinetiku ta' cisplatin, li ngħata ftit wara l-infużjoni ta'docetaxel, huwa simili għal dak osservat b'cisplatin waħdu.

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

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

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

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

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' docetaxel ma kienx studjat.

Docetaxel intwera li huwa ġenotossiku permezz ta' mekkaniżmu anewġeniku fit-test *in vitro* tal-mikronukleju u tal-aberrazzjoni tal-kromosomi fiċ-ċelluli CHO-K1 u fit-test *in vivo* fuq il-mikronukleju fil-ġurdien. Madankollu, m'induċix mutaġeniċita fit-test t'Ames jew fi studju mutaġeniku 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. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kunjett ta' konċentrat:
Polysorbate 80.
Citric acid

Kunjett bis-solvent:
Ethanol 95%
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatabbilitajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

- Sentejn
- Soluzzjoni mħallta għal-lest-: Is-soluzzjoni tal-bidu għandha 10 mg/ml docetaxel u għandha tintuża immedjatament wara li tkun kostitwita. Madankollu, l-istabilità kimika u fiżika tas-soluzzjoni tal-bidu hija ta' 8 sigħat meta tkun maħżuna f'temperatura bejn 2 °Ċ u 8 °Ċ jew f'temperatura ambjentali (taħt 25°Ċ).
- Soluzzjoni għall-infuzjoni: Is-soluzzjoni għall-infuzjoni għandha tintuża fi żmien 4 sigħat f'temperatura ambjentali (taħt 25°Ċ).

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°Ċ jew taħt 2°Ċ
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl
Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna tal-prodott mediċinali dilwit, ara sezzjoni 6.3.

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

Kull pakkett bil-fojl fih:
- kunjett b'doża waħda ta' konċentrat u,
- kunjett b'doża waħda ta' solvent .

<u>Kunjett ta' TAXOTERE 20 mg/0.5 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni:</u>

Kunjett ta' 7 ml magħmul minn ħġieġ ċar tat-Tip I u li għandu tapp aħdar li tista' tiftħu billi tgħolliħ.

Dan il-kunjett fih 0.5 ml ta' soluzzjoni ta' 40 mg/ml ta' docetaxel f'polysorbate 80. (Il-volum attwali huwa ta' 24.4 mg/0.61 ml). Dan il-volum attwali, stabbilit waqt l-iżvilupp ta' TAXOTERE, qiegħed hemm biex ipatti għat-telf ta' likwidu waqt il-preparazzjoni ta' soluzzjoni inizjali, dovut għall-formazzjoni ta'ragħwa, għal dak li jibqa' f'kuntatt mal-ħġieġ tal-kunjett u għall-ammont ċkejken li jibqa' fil-flixkun u li ma jkunx jista' jitella' bil-labra tas-siringa. Din iż-żieda ċkejkna tal-kontenut tiżgura li wara li jiżdied is-solvent kollu fil-kunjett ta' TAXOTERE ikun hemm volum minimu li jista' jittella' ta' 2 ml, li jkun fih 10 mg/ml ta' soluzzjoni inizjali ta' docetaxel. Dan jikkorrispondi għal ammont ta' 20 mg/0.5 ml imsemmi fuq it-tabella tal-kunjett.

Il-kunjett tas-solvent:

Il-kunjett tas-solvent għandu volum ta' 7 ml, hi magħmula minn ħġieġ ċar b'tapp trasparenti bla kulur, li tista' tiftħu billi tgħolliħ.

Il-kunjett tas-solvent għandu volum ta' 1.5 ml ta' 13% (w/w) ta' soluzzjoni ta' ethanol fl-ilma għall-injezzjonijiet. (Il-volum attwali huwa ta' 1.98 ml). Meta jiżdied is-solvent kollu fil-kunjett ta' TAXOTERE 20 mg/0.5 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, is-soluzzjoni inizjali li tirriżulta tkun ta' 10 mg/ml docetaxel.

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

TAXOTERE 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' TAXOTERE. L-użu ta' l-ingwanti huwa irrakkomandat.

Jekk TAXOTERE 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 TAXOTERE konċentrat, jew is-soluzzjoni ta' qabel l-infużjoni, jew l-infużjoni innifisha tiġi f'kuntatt mal-mukoża, aħsel immedjatament u sew bl-ilma.

Il-preparazzjoni tal-prodott għall-għoti ġol-vini

a) Preparazzjoni ta'TAXOTERE, soluzzjoni inizjali (10 mg docetaxel/ml)

Jekk il-kunjetti kienu maħżuna fil-friġġ, ħalli n-numru ta' kaxex ta'TAXOTERE li għandek bżonn f'temperatura ambjentali (taħt 25°Ċ) għal 5 minuti.

Uża siringa b'labra mwaħħla magħha u tella' il-kontenut sħiħ tal-kunjett tas-solvent ta' TAXOTERE, b'mod asettiku, billi taqleb il-kunjett tas-solvent parzjalment rasu 'l isfel.

Injetta il-kontenut sħiħ tas-siringa fil-kunjett korrispondenti ta' TAXOTERE.

Neħħi s-siringa u l-labra u ħawwad b'idejk billi ddawwar repetutament il-kunjett rasu 'l isfel għal mhux inqas minn 45 sekonda. Iċċekċikx il-kunjett.

Ħalli l-kunjett li issa fih is-soluzzjoni inizjali tal-bidu togħqod għal 5 minuti f'temperatura ambjentali (taħt 25°Ċ) u ara li t-taħlita hija omoġenja u ċara (il-formazzjoni ta'ragħwa hija ħaġa normali u tista' tibqa' anke wara 5 minuti minħabba l-preżenza ta' polysorbate 80 fil-formulazzjoni).

Is-soluzzjoni inizjali għandha 10 mg/ml docetaxel u għandha tintuża immedjatament wara li tkun ippreparata. Madankollu, l-istabilità kimika u fiżika tas-soluzzjoni inizjali ntweriet li ddum għal 8 sigħat meta tkun maħzuna bejn 2°Ċ u 8°Ċ jew f'temperatura ambjentali (taħt 25°Ċ).

b) Preparazzjoni ta' soluzzjoni għall-infużjoni

Jista' jagħti l-każ li jkollok tuża aktar minn kunjett wieħed ta' konċentrat imħallat biex tilħaq id-doża indikata għall-pazjent. Wara li tkun ikkalkulata d-doża għall-pazjent, espressa f'numru ta' milligrammi, u b'mod asettiku tella' l-ammont meħtieġ tas-soluzzjoni inizjali, li issa fiha 10 mg/ml ta' docetaxel, minn numru appropjat ta' kunjetti b'użu ta' siringi immarkati bil-labar fil-post. Biex nieħdu eżempju, doża ta' 140 mg ta' docetaxel tkun tirrikjedi 14 ml ta' soluzzjoni inizjali ta' docetaxel imħallat u ppreparat mill-konċentrat bis-solvent.

Injetta l-volum meħtieġ tas-soluzzjoni inizjali tal-bidu f'borża jew flixkun għall-infużjoni ta' 250 ml, li għandha/għandu soluzzjoni ta' 5% glukosju jew soluzzjoni għall-infużjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) kloridu tas-sodju.

Jekk hija meħtieġa doża akbar minn 200 mg ta' docetaxel, uża volum t'infużjoni akbar biex tiżgura li ma teċċedix il-konċentrazzjoni ta' 0.74 mg/ml ta' docetaxel.

Ħawwad il-borża jew il-flixkun ta' l-infużjoni b'idejk billi iċċaqlaqha/iċċaqalqu minn naħa għall-oħra.

Is-soluzzjoni għall-infużjoni ta' TAXOTERE għandha tintuża fi żmien 4 sigħat u għandha tingħata b'mod asettiku bħala infużjoni fuq tul ta' siegħa f'temperatura ambjentali (taħt 25°Ċ) u f'dawl normali.

Bħall-prodotti kollha parenterali, is-soluzzjoni mħallta lesta ta' TAXOTERE 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.

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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/95/002/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Novembru 1995
Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Jannar 2006

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TAXOTERE 80 mg/2 ml konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett b'doża waħda ta' TAXOTERE 80 mg/2 ml, konċentrat, li fih docetaxel (bħala tri-idrat) li jikkorrispondenti għal 80 mg ta' docetaxel (anidru). Is-soluzzjoni magħquda fiha 40 mg/ml ta' docetaxel (anidru).

Eċċipjent b'effett magħruf:
Kull kunjett b'doża waħda ta' solvent huwa magħmul minn 13% (w/w) t'ethanol 95% v/v fl-ilma għall-injezzjonijiet (932 mg t'ethanol 95% v/v).

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Il-konċentrat huwa soluzzjoni ċara u magħquda, ta' kulur isfar għall-dak isfar jagħti fil-kanella.
Is-solvent huwa soluzzjoni mingħajr kulur.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tas-sider

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

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

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

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

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

TAXOTERE 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.

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

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

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

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

Kanċer tal-prostata

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

TAXOTERE 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 sensittiv għall-ormoni.

Adenokarċinoma ta' l-istonku

TAXOTERE 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-ghonq

TAXOTERE flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil huwa indikat għat-trattament induttiv f'pazjenti b'kanċer tat-tip squamous tal-ġilda, , lokalment 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 speċjaliżżati fl-għoti tal-kimoterapija ċitotossika u għandu jingħata biss taħt is-superviżjoni ta' tabib imħarreġ 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 BID) għal 3 ijiem, mibdija jum 1 qabel it-teħid ta' docetaxel, sakemm mhux kontra-indikat, tista' tintuża (ara sezzjoni 4.4).
Għall-kanċer tal-prostata metastatiku reżistenti għall-kastrazzjoni, sakemm l-użu konkomittanti ta' prednisone jew prednisolone jista' jsir, il-mod irrakkomandat tal-premedikazzjoni, huwa t-teħid ta' 8 mg dexamethasone oralment, 12-il siegħa, 3 sigħat u siegħa, qabel l-infużjoni ta' docetaxel (ara sezzjoni 4.4).
Għall-kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv għall-ormoni, irrispettivament mill-użu konkomittanti ta' prednisone jew prednisolone, il-mod irrakkomandat tal-premedikazzjoni, huwa t-teħid ta' 8 mg dexamethasone oralment, 12-il siegħa, 3 sigħat u siegħa, qabel l-infużjoni 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/m^2 li trid tingħata siegħa qabel doxorubicin 50 mg/m^2 u cyclophosphamide 500 mg/m^2, kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli (skeda ta' dożaġġ TAC) (ara ukoll l-aġġustamenti fid-Doża waqt it-trattament).
Fit-trattament ta' pazjenti li għandhom kanċer tas-sider lokalment avvanzat jew dak metastatiku, id-doża irrakkomandata ta' docetaxel huwa 100 mg/m^2 meta jintuża waħdu. Meta jintuża għall-kura preferita, docetaxel 75 mg/m^2 jingħata flimkien ma' doxorubicin (50 mg/m^2).

Flimkien ma' trastuzumab, id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 100 mg/m^2 kull tliet ġimgħat, b'trastuzumab jingħata darba fil-ġimgħa. Fl-istudju tal-pern l-infuzjoni inizjali ta' docetaxel inbdiet l-għada ta' l-ewwel doża ta' trastuzumab. Id-dożi sussegwenti ta' docetaxel kienu ngħataw immedjatament wara t-teħid komplet tal-infużjoni ta' trastuzumab, jekk id-doża ta' qabel ta' trastuzumab kienet ittollerata sew. Għad-doża ta' trastuzumab u ta' kif għandu jingħata, ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' trastuzumab.

Flimkien ma' capecitabine, id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2 kull tliet ġimgħat, flimkien ma' capecitabine 1250 mg/m^2 darbtejn kuljum (fi żmien ta' 30 minuta wara l-ikel) għal ġimgħatejn, segwit b'perijodu ta' waqfien għal ġimgħa. Biex tkun ikkalkulata d-doża ta' capecitabine skont l-erja tal-wiċċ tal-ġisem, ara l-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor ta' capecitabine.

Kanċer tal-pulmun fejn iċ-ċelluli m'humiex 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-dożi irrakkomandata hija docetaxel 75 mg/m^2 segwit immedjatament b'cisplatin 75 mg/m^2 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/m^2 bħala sustanza waħda.

Kanċer tal-prostata
Kanċer tal-prostata metastatiku reżistenti għall-kastrazzjoni
Id-doża rakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2. 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 rakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2 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/m^2 mogħtija bħala infużjoni tul siegħa, segwita minn cisplatin 75 mg/m^2, bħala infuzjoni tul ta' 1 sa 3 sigħat (it-tnejn fl-ewwel jum biss), segwita minn 5-fluorouracil 750 mg/m^{2}kuljum, mogħti bħala infużjoni kontinwa fuq medda ta' 24 siegħa għal 5 ijiem, mibdija fit-tmiem ta' l-infużjoni ta' cisplatin.It-trattament għandu jiġi ripetut kull tlett 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 avvanzat, fir-ras u fl-għonq (SCCHN), id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2 bħala infużjoni tul ta' siegħa, segwita minn cisplatin 75 mg/m^2 f'tul ta' siegħa, fl-ewwel jum, segwit minn 5-fluorouracil bħala infużjoni mingħajr waqfien ta' 750 mg/m^2 kuljum għal ħamest ijiem. Dan ir-reġim jingħata kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli. Wara l-kimoterapija il-pazjenti għandhom jirċievu r-radjuterapija.

- Kimoterapija Induttiva segwita bi kimoradjuterapija (TAX324)
  It-trattament induttiv ta' pazjenti li kellhom kanċer tat-tip squamous cell tar-ras u l-għonq (SCCHN) lokalment avvanzat (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-dożi 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 taċ-ċelluli newtrofiliċi fid-demm huwa ≥1,500 ċelluli/mm^3. F'pazjenti li kellhom jew id-deni flimkien man-newtropenija, b'numru ta' <500 ċelluli/mm^3 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/m^2 għal 75 mg/m^2 u/jew minn 75 għal 60 mg/m^2. Jekk il-pazjent ikollu xorta dawn ir-reazzjonijiet b'doża ta' 60 mg/m^2, 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 newtropenija bid-deni u/jew infezzjoni newtropenika għandhom ikollhom id-doża ta' docetaxel imnaqqsa għal 60 mg/m^2 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/m^2.

Meta jintuża flimkien ma' cisplatin:
F'dawk il-pazjenti li fil-bidu qegħdin jieħdu docetaxel 75 mg/m^2, flimkien ma' cisplatin, u meta l-għadd tal-plejtlits laħaq il-livell baxx (in-nadir) ta' <25,000 ċelluli/mm^3, waqt il-kors preċedenti ta' terapija, jew f'pazjenti li jiżviluppaw id-deni flimkien ma' newtropenija, jew f'dawk il-pazjenti li għandhom effetti tossiċi u serji mhux ematoloġiċi, id-doża ta' docetaxel f' sussegwenti għandha titnaqqas għal 65 mg/m^2. Għall-bidla fid-doża ta' cisplatin, ara sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott li tikkorrispondi.

Meta jintuża flimkien ma' capecitabine:
- Għat-tibdil fid-doża ta' capecitabine, ara sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' capecitabine.
- Għal dawk il-pazjenti li titfaċċalhom l-ewwel darba t-tossiċità ta' Grad 2, li tippersisti saż-żmien meta jerġa' jkun imiss it-trattament b' docetaxel /capecitabine, ittardja l-kura sakemm it-tossiċità tinżel għal Grad 0 sa 1, u mbagħad, erġa' ibda b'100% tad-doża oriġinali.
- Għal dawk il-pazjenti li titfaċċalhom għat-tieni darba t-tossiċità ta' Grad 2, jew it-tossiċità ta' Grad 3 għall-ewwel darba, f'kwalunkwe ħin 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/m^2.
- 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' newtropenija bid-deni, newtropenija fit-tul jew newtropenija assoċjata ma' infezzjoni, minkejja l-użu ta' G-CSF, id-doża ta' docetaxel trid titnaqqas minn 75 ghal 60 mg/m^2.

Jekk jinqalgħu episodji oħra sussegwenti ta' newtropenija b' komplikazzjonijiet, id-doża ta' docetaxel għandha tiġi mnaqqsa minn 60 għal 45 mg/m^2. Fil-każ ta' trombożitopenija ta' Grad 4 id-doża ta' docetaxel għandha titnaqqas minn 75 għal 60 mg/m^2. Il-pazjenti m'għandhomx ikunu ittrattati b'ċikli sussegwenti ta' docetaxel sakemm iċ-ċelluli newtrofiliċi tad-demm jirkupraw fl-għadd ta' >1,500 celloli/mm^3 u l-għadd tal-plejtlits jirkupra għal >100,000 ċelluli/mm^3. It-trattament għandu jitwaqqaf jekk dawn l-effetti tossiċi jippersistu (ara sezzjoni 4.4).
Il-modifikazzjonijiet tad-doża li huma irrakkomandati f'pazjenti b'tossiċita ittrattati b' docetaxel meta jintuża flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (5-FU):

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

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

Fl-istudji tal-pern SCCHN, il-pazjenti li kellhom newtropenija b' komplikazzjonijiet (li jinkludu newtropenija fit-tul, newtropenija bid-deni, jew infezzjoni), kien irrakkomandat l-użu ta' G-CSF biex jipprovdi 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/m^2 meta mogħti waħdu, il-pazjenti li għandhom livelli għoljin ta' l-enżimi trasaminaži (ALT u/jew AST) aktar minn 1.5 drabi ta' l-ogħla livell tal-firxa normali (ULN) u l-livell tal-enzima alkaline phosphatase aktar minn 2.5 drabi ta' l-ULN, id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2 (ara -sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Għal dawk il-pazjenti li għandhom livelli tal-bilirubin fid-demm > 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 eskluda pazjenti b'ALT u/jew AST > 1.5 x ULN, assoċjat ma' alkaline phosphatase ta' > 2.5 x ULN, u bilirubin > 1 x ULN; għal dawn il-pazjenti, tnaqqis fid-doži ma jistgħux ikunu irrakkomandati u docetaxel m'għandux jintuża, sakemm hu strettament indikat. M'hemmx data f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ittrattati b'docetaxel flimkien ma' l-indikazzjonijiet l-oħra.

Popolazzjoni pedjatrika
Fit-tfal mill-età ta' xahar sa taħt it-18-il sena, is-sigurtà u l-effikaċja ta' TAXOTERE fil-karċinoma nasofariñġijali għadhom ma ġewx stabbiliti.
M'hemm ebda użu rilevanti għal TAXOTERE 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-għonq, li ma jinkludux karċinoma nasofariñġijali tat-tip II u III li huma inqas iddifferenzjati.

Nies akbar fl-età
M'hemmx struzzjonijiet speċjali fuq l-użu f'nies akbar fl-età**,** ibbażati fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Meta jintuża flimkien ma' capecitabine, għal pazjenti ta' 60 sena jew akbar fl-età, huwa irrakkomandat li l-ewwel doża ta' capecitabine tkun imnaqqsa għal 75% (ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' capecitabine).

Metodu ta' kif għandu jingħata
Għal istruzzjonijiet dwar il-preparazzjoni u l-għoti tal-prodott, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Docetaxel ma jistax jintuża f'pazjenti fejn il-livell basiku tan-numru taċ-ċelluli newtrofiliċi fid-demm huwa < 1,500 ċelluli/mm^3.

Docetaxel ma jistax jintuża fit-tqala jew f'nisa li qegħdin ireddgħu.

Docetaxel ma jistax jintuża f'pazjenti b'indeboliment serju tal-fwied għaliex m'hemmx data dwar dan (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Il-kontra-indikazzjonijet 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'corticsteroid orali, bħal dexamethasone 16 mg kuljum (e.g. 8 mg BID) għal 3 ijiem, mibdi jum qabel ma jingħata docetaxel, sakemm mhux kontra-indikat. Dan jista' jnaqqas l-inċidenza u s-severità taż-żamm ta' fluwidu kif ukoll is-severità ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Għal kanċer tal-prostata, il-premedikazzjoni hija t-teħid orali ta' dexamethasone ta' 8 mg, 12-il siegħa, 3 sigħat 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. Moniteraġġ frekwenti permezz ta' l-għadd sħiħ 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 jilħqu livell ta' ≥ 1,500 ċelluli/mm^3 (ara sezzjoni 4.2).

F'każi ta' newtropenija severa (< 500 ċelluli/mm^3 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 ġraw f'rati aktar baxxi f'pazjenti li ngħataw il-profilassi bil-G-CSF. Il-pazjenti ittrattati b'TCF għandhom jingħataw il-profilassi b'G-CSF biex jonqos ir-riskju tan-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 rċevew prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF. Il-prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li qed jirċievu t-terapija miżjuda TAC għall-kanċer tas-sider sabiex jitnaqqas ir-riskju ta'

newtropenja kkumplikata (newtropenja bid-deni, newtropenja fit-tul jew infezzjoni newtropenika). Pazjenti li qed jirċievu t-TAC għandhom jiġu mħarsa mill-viċin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

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

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Il-pazjenti għandhom ikunu osservati mill-qrib għal reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva speċjalment waqt l-ewwel u t-tieni infużjoni. Ir-reazzjonijet ta' sensittività 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' sensittività 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-demm, spażmu tal-bronki jew raxx/ħmura ġeneralizzat/a jirrikjedu il-waqfa minnufih ta' docetaxel u li tingħata terapija adatta. Il-pazjenti li żviluppaw reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severi m'għandux jerġa' jingħatalhom docetaxel. Pazjenti li diġà kellhom reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal paclitaxel jistgħu jkunu f'riskju li jiżviluppaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal docetaxel, inkluż reazzjoni ta' sensittività eċċessiva aktar severa. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mħarsa mill-viċin fil-bidu tat-terapija b'docetaxel.

Reazzjonijiet fil-ġilda

Ħmura lokaliżżata tal-ġilda fl-estremitajiet (il-pali ta' l-idejn u tas-saqajn) flimkien ma' nefħa, 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 Pustulloż Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) ġew irrapportati bit-trattament b'docetaxel. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi ta' manifestazzjonijiet serji fil-ġilda u għandhom jiġu mmonitorjati mill-viċin. Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu dawn ir-reazzjonijiet wieħed għandu jikkunsidra jwaqqaf docetaxel.

Iż-żamm ta' fluwidu

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

Disturbi respiratorji

Ġew irrapportati s-sindromu ta' distress respiratorju akut, pnewmonite/pnewmonja interstizjali, mard interstizjali tal-pulmun, fibroż tal-pulmun u insuffiċjenza respiratorja u li dawn jistgħu jwasslu għall-mewt. Ġew irrapportati każijiet ta' pnewmonite kkawżata mir-radjazzjoni f'pazjenti li fl-istess ħin irċevew ir-radjuterapija.
Jekk jiżviluppaw sintomi pulmonarji ġodda jew dawn imorru għall-agħar, il-pazjenti għandhom jiġu segwiti mill-viċin, investigati minnufih u kkurati b'mod xieraq. Huwa rrakkomandat li sakemm issir id-dijanjosi, il-kura b'docetaxel tiġi sospiża. L-użu bikri ta' miżuri kurativi ta' support jistgħu jgħinu biex titjib 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/m^2, u li għandhom livelli ta' l-enzimi transaminase (l-ALT u/jew l-AST) fis-serum tad-demm aktar minn 1.5 drabi l-ULN, flimkien ma' livelli ta' l-enżima alkaline phosphatase fis-serum aktar minn 2.5 drabi l-ULN, ghandhom riskju akbar li jiżviluppaw reazzjonijiet avversi u severi, bħall-mewt ta' natura tossika inkluża s-sepsis, emoraġija gastro-intestinali li tista' tkun fatali, newtropenija bid-deni, infezzjonijiet, trombocitopenija, 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/m^2 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 phosphotase fis-serum tad-demm 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 tal-pern eskludiet 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 indebolimenttal-fwied ittrattati b'docetaxel flimkien ma' sustanza(i) oħra(ohrajn) 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' newrotossiċità severa periferika jirrikjedi tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Tossiċità kardijaka

Insuffiċjenza tal-qalb intweriet f'pazjenti li hadu docetaxel flimkien ma' trastuzumab, specjalment 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, ghandha 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 ħalli l-pazjenti li jistghu jiżviluppaw problemi fil-funzjoni kardijaka jkunu identifikati. Għal aktar dettalji ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' trastuzumab.

Ġiet irrapportata arritmija ventrikulari inkluż takikardija ventrikulari (xi kultant fatali) f'pazjenti ttrattati b'docetaxel f'skedi ta' dożaġġi li fihom taħlita ta' doxorubicin, 5-fluorouracil u/ jew cyclophosphamide (ara sezzjoni 4.8).
Huwa rrakkomandat li jkun hemm evalwazzjoni kardijaka bħala linja bażi.

Disturbi fl-għajnejn

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

Malinji primarji sussegwenti

Ġew irrapportati malinji primarji sussegwenti meta docetaxel ingħata flimkien ma' trattamenti kontra l-kanċer magħrufa li huma assoċjati ma' malinji primarji sussegwenti. Malinji primarji sussegwenti(li

jinkludu lewkimja mijelojde akuta, sindrome mijelodisplastika u limfoma mhux ta' Hodgkin) jistgħu jseħħu ħafna xhur jew snin wara t-terapija li jkun fiha docetaxel. Il-pazjenti għandhom jiġu segwiti għal malinji primarji sussegwenti (ara sezzjoni 4.8).

Sindromu ta' tkissir tat-tumur (*tumour lysis syndrome*)

Ġie rrapportat is-sindromu ta' tkissir tat-tumur b'docetaxel wara l-ewwel jew it-tieni ċiklu (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti f'riskju tas-sindromu ta' tkissir tat-tumur (eż. b'indeboliment renali, b'livell għoli t'aċtu uriku fid-demm, tumur ta' massa kbira, progressjoni veloċi) għandhom jiġu mmonitorjati sew. Huwa rrakkomandat li qabel ma jinbeda t-trattament ikun hemm korrezzjoni tad-deidratazzjoni u t-trattament ta' livelli għoljin t'aċtu uriku.

Oħrajn

Nisa li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw miżuri kontraċettivi matul it-trattament u għal xahrejn wara t-twaqqif tat-trattament b'docetaxel. L-irġiel iridu jużaw miżuri kontraċettivi matul it-trattament, u għal 4 xhur wara t-twaqqif ta' trattament b'docetaxel (ara sezzjoni 4.6).

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

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

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

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

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

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

Anzjani

Twissijiet dwar l-użu bħala trattament addizzjonali għall-kanċer tas-sider
Huwa limitat it-tagħrif disponibbli f'pazjenti li ghandhom >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 fiq il-kanċer tal-prostata (TAX 327),, 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 ≥ 10% ogħla 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 ġraw b'rati ≥ 10% ogħla 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, newtropenija, anemija, żamma tal-fluwidu, qtugħ ta' nifs, u bidliet fid-dwiefer meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom anqas minn 65 sena. L-ebda waħda minn dawn iż-żidiet fil-frekwenza ma laħqet differenza ta' 10% mal-fergħa ta' kontroll. F'pazjenti li kellhom 75 sena jew aktar, meta tqabblu ma' pazjenti iżgħar fl-età, newtropenija, anemija, dijarea, qtugħ ta' nifs, u infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs ġew irrappurtati b'inċidenza 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-inċidenza ta' ġrajjiet avversi u serji kien ogħla f'nies akbar fl-età meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar. L-inċidenza tal-ġrajjiet avversi li jmissu (fil-gradi kollha): telqa, stomatite u infezzjonijiet assoċjati man-newtropenija, graw f'rati ta' ≥ 10% ogħla f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar, meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar.
Nies akbar fl-età ttrattati b'TCF għandhom ikunu immoniterjati mill-qrib.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 13 % (w/w) ethanol 95% v/v (alkoħol), jiġifieri sa 932 mg ethanol 95% v/v għal kull kunjett ta' solvent, ekwivalenti għal 23 ml ta' birra jew 9.5 ml ta' nbid.

Ta' ħsara għal min isofri mill-alkoħoliżmu.
Dan għandu jittieħed f'kunsiderazzjoni f'nisa tqal jew li qed irredgħu, fit-tfal u f'gruppi li huma f'riskju għoli bħal pazjenti b'mard fil-fwied jew bl-epilessija.

Wieħed għandu jagħti kas tal-effetti possibbli fuq is-sistema nervuża ċentrali.

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

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

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

F'każ ta' teħid flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4, jistgħu jiżdiedu n-numru ta' reazzjonijiet avversi ta' docetaxel, minħabba t-tnaqqis fil-metaboliżmu. Jekk l-użu fl-istess 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 sinfikanti fit-tneħħija ta' docetaxel b'49 %.

Il-komportament farmakokinetinu ta' docetaxel fil-preżenza ta' prednisone kien studjat f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-prostata. Docetaxel huwa metaboliżżat minn CYP3A4 u l-prednisone huwa magħruf li jinduċi CYP3A4. Ma kienx hemm effett statistikament sinifikanti ta' prednisone fuq il-komportament famakokinetiku ta' docetaxel.

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/ Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal u rġiel li jkunu qed jirċievu docetaxel għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal, u ma jtaqqlux nisa u biex jinformaw lit-tabib kuranti tagħhom immedjatament jekk dan iseħħ.

Minħabba r-riskju ġenotossiku ta' docetaxel (ara sezzjoni 5.3), nisa' li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament u għal xahrejn wara t-twaqqif tat-trattament b'docetaxel. L-irġiel iridu jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament u għal 4 xhur wara t-twaqqif tat-trattament 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. Bħal ma jiġri b'prodotti mediċinali ċitotossiċi oħrajn, docetaxel jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lin-nisa waqt it-tqala. Għalhekk, docetaxel m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief meta huwa ndikat mod ċar.

Treddigħ

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

Fertilità

Studji fl-annimali urew li docetaxel jista' jibdel il-fertilità maskili (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, l-irġiel li qed jiġu kkurati b'docetaxel iridu jfittxu parir dwar konservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà għall-indikazzjonijiet kollha

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

- 1312 u 121 pazjent li ħadu 100 mg/m^2 u 75 mg/m^2 ta' docetaxel bħala sustanza waħedha, rispettivament.
- 258 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' doxorubicin.
- 406 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' cisplatin.
- 92 pazjent ittrattati b'docetaxel flimkien ma' trastuzumab.
- 255 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' capecitabine.
- 332 pazjent (TAX327) li ħadu docetaxel flimkien ma' prednisone jew prednisolone (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrapportati).
- 1276 pazjent (744 u 532 f'TAX 316 u GEICAM 9805 rispettivament) li ħadu docetaxel flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrapportati).
- 300 pazjent b'adenokarċinoma ta' l-istonku (221 pazjent fil-fażi III ta' l-istudju u 79 pazjent fil-fażi II), li ħadu docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrapportati).
- 174 u 251pazjent b'kanċer tar-ras u ta' l-għonq li ħadu docetaxel flimkien ma'cisplatin u 5-fluorouracil (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma rrapportati).
- 545 pazjent (studju STAMPEDE) li rċivew docetaxel flimkien ma' prednisone jew prednisolone u ADT.

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

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komunement irrapportati ta' docetaxel innifsu huma: newtropenija (li kienet riversibbli 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/mm^3) kien ta' 7 ijiem), anemija, alopeċja, tqalligħ, rimettar, stomatite, dijarea u astenja. Is severità tal-ġrajjiet avversi ta' docetaxel tista' tiżdied meta docetaxel jingħata flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra.

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

Meta jintuża flimkien ma' capecitabine, l-effetti mhux mixtieqa l-aktar komuni assoċjati mat-trattament (≥ 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).

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

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

Disturbi fis-sistema immuni

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

Disturbi fis-sistema nervuża

L-iżvilupp ta'newrotossiċità periferika u severa jirrikjedi tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Effetti newro-sensorji ħfief għal dawk moderati huma ikkaratteriżżati minn parasteżija, disteżija jew l-uġigħ inkluż il-ħruq. Effetti fuq is–sistema nervuża li tikkontrolla l-movimenti huma prinċipalment ikkaratteriżżati minn dgħjufija.

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

Reazzjonijiet tal-ġilda riversibbli kienu innotati u kienu ġeneralment meqjusa bħala ħfief għal dawk moderati. Ir-reazzjonijiet kienu ikkaratteriżżati minn raxxijiet, li jinkludu msiemer fil- ġilda lokaliżżati 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-ħakk. l- imsiemer fil- ġilda x'aktarx tfaċċaw fi żmien ġimgħa wara l-infużjoni ta'docetaxel. Anqas spiss, sintomi qawwija bħal raxxijiet segwiti minn msiemer tal-ġilda li jitqaxxru kienu innotati li rarament wassal għal interruzjoni jew waqfien fit-trattament ta' docetaxel (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Mard sever tad-dwiefer huma ikkaratteriżżati minn ipo- jew iperpigmentazzjoni b'xi drabi uġigħ u onikoliżi.

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 nefħa u ħruġ ta' likwidu mill-vina.
Iż-żamm tal-fluwidu jinkludi ġrajjiet bħan-nefħa tal-periferiji u anqas komuni l-effużjoni tal-plewra., tal-perikardju, axxitekif ukoll żieda fil-piż. In-nefħa periferika x'aktarx tibda fl-estremitajiet t'isfel u tista' issir ġeneraliżżata 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 TAXOTERE 100 mg/m^2 bħala sustanza użata waħedha:

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet Avversi komuni**	**Reazzjonijiet Avversi mhux komuni**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet (G3/4: 5.7%; li jinkludu sepsis u pulmonite, fatali f'1.7%)	Infezzjoni assoċjata ma' G4 newtropenija (G3/4: 4.6%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 76.4%); Anemija (G3/4: 8.9%); Newtropenija bid-deni	Trombożitopenija (G4: 0.2%)	
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva (G3/4: 5.3%)		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja		

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3: 4.1%); Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 4%); Disgewżja(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	Dispneja (sever: 2.7%)		
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite (G3/4: 5.3%); Dijarea (G3/4: 4%); Tqalligħ (G3/4: 4%); Rimettar (G3/4: 3%)	Stitikezza (severa: 0.2%); Uġigħ ta' żaqq (sever: 1%); Emoraġija gastro-intestinali (severa: 0.3%)	Esofaġite (severa 0.4%)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja; Reazzjonijiet tal-ġilda (G3/4: 5.9%); Mard tad-dwiefer (sever: 2.6%)		
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*	Majalġja (severa 1.4%)	Artralġja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Żamm tal-fluwidu (sever: 6.5%) Astenja (severa: 11.2%); Uġigħ	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni; Uġigħ fis-sider, mhux dak tal-qalb (sever: 0.4%)	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demm (< 5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (< 4%); G3/4 Żieda fl-AST (< 3%); G3/4 Żieda fl-ALT (< 2%)	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari fil-kanċer tas-sider għal TAXOTERE 100 mg/m^2 bħala sustanza użata waħedha

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika
Rari: ġrajjiet emorraġiċi assocjati ma' grad 3/4 ta' trombożitopenija

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

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda
Rari ħafna: każ wieħed ta' alopeċja mhux riversibbli fit-tmiem ta' l-istudju. 73% tar-reazzjonijiet tal-ġilda kienu riversibbli fi żmien 21 jum.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata
Id-doża medjana kumulattiva għall-waqfien tat-trattament kienet aktar minn 1,000 mg/m^2, u z-żmien medjan għar-riversibbilità taż-żamm tal-fluwidu kien ta' 16.4 ġimgħat (medda 0 sa 42 ġimgħat). Il-bidu taż-żamm moderat u sever ittardja (doża kumulattiva medjana: 818.9 mg/m^2) f'pazjenti li ħadu l-premedikazzjoni, meta mqabbel ma' dawk li ma ħadux il-premedikazzjoni (doża kumulattiva medjana: 489.7 mg/m^2). Madankollu, dan kien irrapportat f'xi pazjenti waqt il-korsijiet bikrija tat-terapija.

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

Sistema tal-klassifika tal--organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet Avversi komuni**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet (G3/4: 5%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 54.2%); Anemija (G3/4: 10.8%); Trombożitopenija (G4: 1.7%)	Newtropenija bid-deni
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (mhux severa)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 0.8%)	Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 2.5%)
Disturbi fil-qalb		Arritmija (mhux severa)
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (G3/4: 3.3%); Stomatite (G3/4: 1.7%); Rimettar (G3/4: 0.8%); Dijarea (G3/4: 1.7%);	Stitikezza
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja; Reazzjonijiet tal-ġilda (G3/4: 0.8%)	Mard tad-dwiefer (sever 0.8%)
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*		Majalġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja (severa 12.4%); Żamm tal-fluwidu (sever: 0.8%) Uġigħ	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demm (< 2%)

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet Avversi komuni**	**Reazzjonijiet Avversi mhux komuni**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 7.8%)		
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 91.7%); Anemija (G3/4: 9.4%); Newtropenija bid-deni; Trombożitopenija (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	Tqalligħ (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' taħt il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (sever: 0.4%); Reazzjoni tal-ġilda (mhux severa)		
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue* u ta' l-għadam		Majalġja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja (severa: 8.1%); Żamm tal-fluwidu (sever: 1.2%); Uġigħ	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demm (< 2.5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (< 2.5%)	G3/4 Żieda fl-AST (< 1%); G3/4 Żieda fl-ALT (< 1%)

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet Avversi komuni**	**Effetti mhux miztieqa mhux komuni**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 5.7%)		
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 51.5%); Anemija (G3/4: 6.9%); Trombożitopenija (G4: 0.5%)	Newtropenija bid-deni	
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva (G3/4: 2.5%)		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja		
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija 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	Tqalligħ (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' taħt il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (sever: 0.7%); Reazzjoni tal-ġilda (G3/4: 0.2%)		
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*	Majalġja (severa: 0.5%)		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja (severa: 9.9%); Żamm tal-fluwidu (sever: 0.7%); Deni (G3/4: 1.2%)	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni; Uġigħ	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demm (2.1%); G3/4 Żieda fl-ALT (1.3%)	G3/4 Żieda fl-AST (0.5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (0.3%)

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet Avversi komuni hafna**	**Reazzjonijiet Avversi Komuni**
Disturbi tad-demm 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	Insonnja	
Disturbi fis-sistema nervuża	Parasteżija; Ugigħ ta' ras; Disgewżja; Ipoestesija	
Disturbi fl-għajnejn	Tidmigħ miżjud; Konġuntivite	
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-qalb
Disturbi vaskulari	Edima limfatika	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Fġir l-imnieħer; Uġigħ fil-farinġi u l-larinġi; Farinġite tal-parti nażali; Qtugħ ta' nifs; Sogħla; Tnixxija mill-imnieħer	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ; Dijarea; Rimettar; Stitikezza; Stomatite; Dispepsja; Ugigħ addominali	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja; Eritema; Raxx; Mard tad-dwiefer	
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue* u ta' l-għadam	Majalġja; Artralġja; Uġigħ fl-estremitajiet; Uġigħ fl-għadam; Uġigħ tad-dahar	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja; Edima periferika; Deni; Għejja; Infjammazzjoni tal-mukoża; Uġigħ; Mard bħall-influwenza; Uġigħ fis-sider; Riħ bid-deni	Letarġija
Investigazzjonijiet	Żieda fil-piż	

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

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

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika
Komuni ħafna: Tossiċità ematoloġika żdiedet f'pazjenti li ħadu trastuzumab u docetaxel, meta mqabbla ma' docetaxel waħdu (32% grad 3/4 newtropenija kontra 22%, meta ntużaw il-kriterji NCI-CTC). Innota li din hija probabbli stima baxxa għax docetaxel waħdu f'doża ta'100 mg/m² hu magħruf li jġib in-newtropenija f'97% tal-pazjenti, 76% fi grad 4, meta ibbażata fuq in-nadir ta' l-għadd taċ-ċelluli fid-demm. L-inċidenza tan-newtropenija bid-deni/tan-newtropenija 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 TAXOTERE 75 mg/m² użat flimkien ma' capecitabine:

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet Avversi komuni**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Candidiasis orali(G3/4: < 1%)
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 63%); Anemija (G3/4: 10%)	Trombożitopenija (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; Uġigħ ta' ras (G3/4: < 1%); Newropatija periferika
Disturbi fl-għajnejn	Tidmigħ miżjud	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Uġigħ fil-farinġi u l-larinġi (G3/4: 2%)	Qtugħ ta' nifs (G3/4: 1%); Sogħla (G3/4: < 1%); Fġir l-imnieħer (G3/4: < 1%)
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite (G3/4: 18%); Dijarea (G3/4: 14%); Tqalligħ (G3/4: 6%); Rimettar (G3/4: 4%); Stitikezza (G3/4: 1%); Uġigħ ta' żaqq (G3/4: 2%); Dispepsja	Uġigh fil-parti ta' fuq taż-żaqq; Ħalq 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-skeletrali u tal-*connective tissue*	Majalġja (G3/4: 2%); Artralġja (G3/4: 1%)	Uġigħ fl-estremitajiet (G3/4: < 1%); Uġigħ 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%);	Letarġija; Uġigħ
Investigazzjonijiet		Tnaqqis fil-piż; G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demm (9%)

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-Database MedDRA	**Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet Avversi**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 3.3%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 32%); Anemija (G3/4: 4.9%)	Trombożitopenija (G3/4: 0.6%); Newtropenija bid-deni
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3/4: 0.6%)

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-Database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 0.6%)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 1.2%); Disgewżja (G3/4: 0%)	Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0%)
Disturbi fl-għajnejn		Tidmigħ miżjud (G3/4: 0.6%)
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-ventrikolu tax-xellug tal-qalb (G3/4: 0.3%)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Fġir l-imnieħer (G3/4: 0%); Dispneja (G3/4: 0.6%); Sogħla (G3/4: 0%)
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (G3/4: 2.4%); Dijarea (G3/4: 1.2%); Stomatite/Farinġite (G3/4: 0.9%); Rimettar (G3/4: 1.2%)	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (mhux sever)	Raxx esfoljattiv (G3/4: 0.3%)
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*		Artralġja (G3/4: 0.3%); Majalġja (G3/4: 0.3%)
Mard ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għejja (G3/4: 3.9%); Żamm tal-fluwidu (sever: 0.6%)	

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

Klassijiet tas-sistemi u tal-organi ta' MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet avversi komuni
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3-4: 12 %) Anaemia Newtropenija bid-deni (G3-4: 15%)	
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3-4: 1%)
Disturbi fis-sistema endokrinarja		Dijabete (G3-4: 1%)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Anoreksja
Disturbi psikjatriċi	Insomnja (G3: 1%)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija sensorja periferali (≥G3: 2%)[a] Uġigħ ta' ras	Sturdament
Disturbi fl-għajnejn		Vista mċajpra

Klassijiet tas-sistemi u tal-organi ta' MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet avversi komuni
Disturbi fil-qalb		Pressjoni baxxa (G3: 0%)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtugħ ta' nifs (G3: 1%) Sogħla (G3: 0%) Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs (G3: 1%)	Farinġite (G3: 0%)
Disturbi gastrointestinali	Dijarea (G3: 3%) Stomatite (G3: 0%) Stitikezza (G3: 0%) Nawsja (G3: 1%) Dispepsja Uġigħ fl-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 muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mijalġja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letarġija (G3-4: 2%) Simtomi bħal tal-influwenza (G3: 0%) Astenja (G3: 0%) Żamma tal-fluwidu	Deni (G3: 1%) Kandidjasi fil-ħalq Ipokalċimja (G3: 0%) Ipofosfatimja (G3-4: 1%) Ipokalimja (G3: 0%)

[a] Mill-istudju GETUG AFU15

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni ħafna	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-demm u tas-sistema limfatika	Anemija (G3/4: 3%); Newtropenija (G3/4: 59.2%); Trombożitopenija (G3/4: 1.6%); Newtropenija bid-deni (G3/4: NA)		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3/4: 0.6%)	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 1.5%)		

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
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%): Newrotossiċità (G3/4:0 %) Ħedla ta' ngħas (G3/4: 0%)
Disturbi fl-għajnejn	Konġuntivite (G3/4: < 0.1%)	Żieda fid-dmugħ (G3/4: < 0.1%)	
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 0.2%)	
Disturbi vaskulari	Vasodilatazzjoni (G3/4: 0.5%)	Pressjoni baxxa (G3/4: 0%); Flebite (G3/4: 0%);	Edima limfatika (G3/4: 0%)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Sogħla (G3/4: 0%)	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (G3/4: 5.0%); Stomatite (G3/4: 6.0%); Rimettar (G3/4: 4.2%); Dijarea (G3/4: 3.4%); Stitikezza (G3/4: 0.5%)	Ugigħ 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-skeletrali 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'TAXOTERE 75 mg/m² użat flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide f'pazjenti b'kanċer tas-sider li nfirex fil-glandoli limfatiċi tas-sider (TAX 316) u li ma nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider (GEICAM 9805)

Disturbi fis-sistema nervuża
Fl-istudju TAX316, in-newropatija periferika tas-sensazzjoni bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni f'84 pazjent (11.3%) fil-fergħa TAC u fi 15-il pazjent (2 %) fil-fergħa FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 8 snin), in-newropatija periferika tas-sensazzjoni ġiet 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 ġiet 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 konġestiva tal-qalb. Il-pazjenti kollha minbarra pazjent wieħed f'kull fergħa ġew iddijanjostikati b'insuffiċjenza konġestiva tal-qalb wara aktar minn 30 jum tal-perijodu tal-kura. Żewġ pazjenti fil-fergħa tat-TAC u 4 pazjenti fil-fergħa tal-FAC mietu kawża ta' insuffiċjenza tal-qalb.
Fl-istudju GEICAM 9805, 3 pazjenti (0.6 %) fil-fergħa ta' TAC u 3 pazjenti (0.6 %) fil-fergħa ta' FAC żviluppaw insuffiċjenza konġestiva tal-qalb (*congestive heart failure-CHF*) waqt il-perjodu ta' osservazzjoni. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) ebda pazjent ma kellu CHF fil-fergħa TAC u pazjent wieħed fil-fergħa ta' TAC miet kawża ta' kardjomijopatija mwessa' u ġie osservat li pazjent 1 (0.2 %) kien qed ibati minn CHF fil-fergħa FAC.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda
Fl-istudju TAX 316, alopeċja li ppersistit matul il-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament fit-tmiem tal-kimoterapija ġiet irrappurtata f'687 minn 744 pazjent fuq TAC (92.3 %) u 645 minn 736 pazjent (87.6 %) fuq FAC.
Fit-tmiem tal-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament (medjan proprju taż-żmien ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament ta' 8 snin)), l-alopeċja kienet għadha hemm f'29 pazjent fuq TAC (3.9 %) u f'16-il pazjent fuq FAC (2.2%).
Fl-istudju GEICAM 9805, alopeċja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u li ppersistiet waqt il-perjodu ta' osservazzjoni ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja f'49 pazjent (9.2 %) fil-fergħa ta' TAC u f'35 pazjent (6.7 %) fil-fergħa ta' FAC. Alopeċja marbuta mal-mediċina tal-istudju bdiet jew marret għall-agħar waqt il-perjodu ta' osservazzjoni fi 42 pazjent (7.9 %) fil-fergħa ta' TAC u 30 pazjent (5.8 %) fil-fergħa ta' FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) l-alopeċja ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja f'3 pazjenti (0.6 %) fil-fergħa ta' TAC u f'pazjent 1 (0.2 %) fil-fergħa ta' FAC.

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider
F'TAX316, l-amenorreja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u li baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet irrapportata f'202 minn 744 pazjent TAC (27.2 %) u f'125 minn 736 pazjent FAC (17.0 %). L-amenorreja ġiet osservata li kienet għadha hemm fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 8 snin) f'121 pazjent minn 744 pazjent TAC (16.3 %) u f'86 pazjent FAC (11.7 %).
Fl-istudju GEICAM 9805, l-amenorreja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u li baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja fi 18-il pazjent (3.4 %) fil-fergħa ta' TAC u f'5 pazjenti (1.0 %) fil-fergħa ta' FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) l- amenorreja ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja f'7 pazjenti (1.3 %) fil-fergħa ta' TAC u f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa ta' FAC.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata
Fl-istudju TAX316, l-edima periferika li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet osservata f'119 minn 744 pazjent fuq TAC (16%) u f'23 pazjent minn 736 pazjent fuq FAC (3.1 %). Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 8 snin), l-edima periferika kienet għada għaddejja f'19-il pazjent TAC (2.6%) u f'4 pazjenti (0.5%) fil-fergħa FAC.
Fl-istudju TAX316, il-limfoedima li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet irrapportata f'11 minn 744 pazjent fuq TAC (1.5%) u f'pazjent 1 minn 736 pazjent fuq FAC (0.1 %). Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 8 snin), limfoedima kienet osservata li kienet għada għaddejja f'6 pazjenti TAC (0.8%) u f'pazjent 1 (0.1%) fil-fergħa FAC.
Fl-istudju TAX316, l-astinja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet irrapportata f'236 minn 744 pazjent fuq TAC (31.7%) u f'180 minn 736 pazjent fuq FAC (24.5 %). Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 8 snin), l-astinja kienet osservata li kienet għada għaddejja f'29 pazjent TAC (3.9%) u f'16-il pazjent (2.2%) fil-fergħa FAC.
Fl-istudju GEICAM 9805, l-edima periferika li bdiet matul il-perijodu ta' trattament baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa TAC u f'2 pazjenti (0.4 %) fil-

fergħa FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) ebda pazjent (0 %) fil-fergħa TAC ma kellu edima periferika u ġiet osservata li kienet għada għaddejja f'pazjent 1 (0.2 %) fil-fergħa FAC.
Limfoedima li bdiet matul il-perijodu ta' trattament baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni f'5 pazjenti (0.9 %) fil-fergħa TAC u f'2 pazjenti (0.4 %) fil-fergħa FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni, il-limfoedima kienet osservata li kienet għada għaddejja f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa TAC u f'pazjent 1 (0.2 %) fil-fergħa FAC.
L-astinja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u ippersistiet waqt il-perjodu ta' osservazzjoni ġiet 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-aħħar 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 ġiet irrappurtata f'3 minn 744 pazjent fuq TAC (0.4 %) u f'1 minn 736 pazjent fuq FAC (0.1 %). Pazjent 1 fuq TAC (0.1 %) u pazjent 1 fuq FAC 90.1 %) mietu minħabba AML matul il-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 8 snin). Is-sindrome majilodisplastik ġie rrappurtat f'2 minn 744 pazjenti fuq TAC (0.3 %) u f'1 minn 736 pazjent fuq FAC (0.1 %).
Wara 10 snin ta' osservazzjoni fl-istudju GEICAM 9805, lewkimja akuta seħħet f'pazjent 1 minn 532 pazjent (0.2 %) fil-fergħa TAC. Ebda każ ma ġie rrapportat f'pazjenti fil-fergħa FAC. Fiż-żewġ gruppi ta' kura, ebda pazjent ma ġie ddijanjostikat bis-sindrome majilodisplastik.

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

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

	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 TAXOTERE 75 mg/m² użat flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet Avversi komuni**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni assoċjata man-newtropenija; Infezzjoni (G3/4: 11.7%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Anemija (G3/4: 20.9%); Newtropenija (G3/4: 83.2%); Trombożitopenija (G3/4: 8.8%); Newtropenija bid-deni	
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva (G3/4: 1.7)	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 11.7%)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 8.7%)	Sturdament (G3/4: 2.3%); Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 1.3%)
Disturbi fl-għajnejn		Tidmigħ miżjud (G3/4: 0%)
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Nuqqas ta' smigħ (G3/4: 0%)
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 1.0%).
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea (G3/4: 19.7%); Tqalligħ (G3/4: 16%); Stomatite (G3/4: 23.7%); Rimettar (G3/4: 14.3%)	Stitikezza (G3/4: 1.0 %); Ugigħ gastro-intestinali (G3/4: 1.0%); Esofaġite/disfaġja/odinofaġja (G3/4: 0.7%)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja (G3/4: 4.0%)	Raxx bil-ħakk (G3/4: 0.7%); Mard tad-dwiefer (G3/4: 0.7%); Esfoljazzjoni tal-ġilda (G3/4: 0%)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letarġija (G3/4: 19.0%); Deni (G3/4: 2.3%); Żamm tal-fluwidu (sever/li jpoġġi l-ħajja f'periklu: 1%)	

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

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

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

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

- Kimoterapija Induttiva sefgwita bi radjuterapija (TAX323)

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet Avversi komuni**	**Reazzjonijiet Avversi mhux komuni**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4:6.3%); Infezzjoni bin-newtropenija		
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Uġigħ tal-kanċer (G3/4: 0.6%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 76.3%) Anemija (G3/4: 9.2%); Trombożitopenija (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-għajnejn		Tidmigħ miżjud Konġuntivite	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Nuqqas ta' smigħ	
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	Tqalligħ (G3/4:0.6%) Stomatite (G3/4:4.0%) Dijarea (G3/4:2.9%) Rimettar (G3/4:0.6%)	Stitikezza; Esofaġite/disfaġja/ odinofaġja (G3/4:0.6%); Uġigħ addominali; Dispepsja; Emoraġija gastrointestinali (G3/4:0.6%);	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja (G3/4:10.9%)	Raxx bil-ħakk; Ġilda xotta; Ġilda esfoljattiva (G3/4:0.6%)	
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*		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 ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 3.6%);	Infezzjoni bin-newtropenija	
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Uġigh tal-kanċer (G3/4: 1.2%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 83.5%); Anemija (G3/4: 12.4%); Trombożitopenija (G3/4: 4.0%) Newtropenija bid-deni		
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 12.0%)		
Disturbi fis-sistema nervuża	Disgewżja /Parosmja (G3/4: 0.4%); Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 1.2%)	Sturdament (G3/4: 2.0%) Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0.4%);	
Disturbi fl-għajnejn		Tidmigħ miżjud;	Konġuntivite
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Nuqqas ta' smigħ (G3/4: 1.2%);		

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 2.0%)	Mard iskemiku tal-mijokardju
Disturbi vaskulari			Disturbi fil-vini
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (G3/4: 13.9%); Stomatite (G3/4: 20.7%); Rimettar (G3/4: 8.4%) Dijarea (G3/4: 6.8%); Esofaġite/disfaġja/ odinofaġja (G3/4: 12.0%); Stitikezza (G3/4: 0.4%);	Dispepsja (G3/4: 0.8%); Ugigħ gastro-intestinali (G3/4: 1.2%); Emoraġija gastrointestinali (G3/4: 0.4%)	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja (G3/4: 4.0%); Raxx bil-ħakk;	Ġilda xotta; Deskwamazzjoni tal-ġilda	
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*		Majalġja (G3/4: 0.4%)	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letarġija (G3/4: 4.0%); Deni (G3/4: 3.6%); Żamm tal-fluwidu (G3/4: 1.2%); Edima (G3/4: 1.2%)		
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-piż		Żieda fil-piż

L-esperjenza wara li tpoġġa fis-suq

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

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika
Trażżin tal-mudullun u reazzjonijiet avversi oħra ematoloġiċi kienu irrapportati. Koagulazzjoni intrvasculari mifruxa (DIC), spiss assoċjata ma' sepsis u insuffiċjenza ta' organi multipli, kienet irrapportata.

Disturbi fis-sistema immuni
Xi każijiet ta' xokk anafilattiku, x'imdaqqiet fatali, kienu irrapportati.
Ġew irrapportati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (frekwenza mhux magħrufa) b'docetaxel f'pazjenti li qabel kellhom reazzjonijiet ta' sensittività 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'imdaqqiet waqt l-infużjoni tal-prodott mediċinali.

Disturbi fl-għajnejn
Każijiet rari ħafna ta' disturbi viżivi li jgħaddu (leħħiet, dawl ileħħ u skotomata) li tipikament ġraw waqt l-infużjoni tal-prodott mediċinali, u assoċjati flimkien ma' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, kienu irrapportati. Dawn kienu riversibbli hekk kif twaqqfet l-infużjoni. Każijiet rari ta' tidmigħ b'konġuntivite jew mingħajrha, bħal każijiet ta' mblokkar tal-pajp tad-dmugħ, li jqattar fl-imnieħer, u b'hekk irriżulta f'tidmigħ eċċessiv, kienu rarament irrapportati. Ġew irrappurtati każijiet ta' edima makulari ċistojde (CMO) f'pazjenti kkurati b'docetaxel.

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika
Każijiet rari ta' effetti tossiċi fuq il-widna, nuqqas u/jew telf tas-smigħ kienu irrapportati.

Disturbi fil-qalb
Każijiet rari ta' infart mijokardijaku kienu irrapportati.
Ġiet irrapportata arritmija ventrikulari inkluż takikardija ventrikulari (frekwenza mhux magħrufa) ,xi kultant fatali, f'pazjenti ttrattati b'docetaxel f'skedi ta' dożaġġi li fihom taħlita ta' doxorubicin, 5-fluorouracil u/ jew cyclophosphamide.

Disturbi vaskulari
Ġrajjiet tromboemboliċi kienu rarament irrapportati.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali
Sindromu ta' distress respiratorju akut u każijiet ta' pnewmonite/pnewmonja interstizjali, mard interstizjali tal-pulmun, fibrożi tal-pulmun u insuffiċjenza respiratorja , xi kultant fatali, kienu rarament irrapportati. Każijiet rari ta' pnewmonite dovut għar-radjazzjoni ġew irrapportati f'pazjenti li fl-istess ħin kienu qed jirċievu r-radjuterapija.

Disturbi gastro-intestinali
Ġew irrapportati każijiet rari ta' enterokolite, inkluż kolite, kolite iskemika u enterokolite newtropenika li jistgħu jirriżultaw fatali (frekwenza mhux magħrufa).
Ġew irrapportati okkorrenzi rari ta' deidrazzjoni bħala konsegwenza ta' ġrajjiet 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 Pustulloż Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) kienu ġew irrapportati b'docetaxel. B'docetaxel, ġew irrapportati tibdil tat-tip sklerodermali, ħafna drabi wara limfedima periferali. Ġew irrapportati każijiet ta' alopeċja permanenti (frekwenza mhux magħrufa).

Disturbi fil-kliewi 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.

Disturibi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata
Recall phenomena tar-radjazzjoni kienu rarament irrapportati.

Reazzjoni f'sit tal-injezzjoni ta' titqiba preċedenti (terġa' sseħħ reazzjoni f'sit ta' estravażjoni preċedenti wara l-għoti ta' docetaxel f'sit differenti) ġiet osservata f'sit ta' estravażjoni preċedenti (frekwenza mhux magħrufa).
Iż-żamm tal-fluwidu ma kienx akkompanjat ma' ġrajjiet akuti ta' oliguria jew pressjoni baxxa tad-demm. Id-deidrazzjoni u l-edima pulmonari kienu rarament irrapportati.

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni
Ġew irrapportati każijiet ta' żbilanċ fl-elettroliti. Ġew irrappurtati każijiet ta' iponatrimja, l-aktar assoċjati b'deidratazzjoni, rimettar u pulmonite. Ġew osservati ipokalimja, ipomanjesimja u ipokalċimja, ħafna 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-skeletriku
Mijosite ġiet irrapportata b'docetaxel (frekwenza mhux magħrufa).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati
Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 jirrappurtaw 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 speċjaliżżat u l-funzjoni ta' l-organi vitali għandha tkun immoniterjata. F'każijiet ta' dożaġġ eċċessiv, il-ġrajjiet avversi jistgħu jiġu mistennija li jmorru għall-agħar. Il-kumplikazzjonijiet primarji u antiċipati ta' doża eċċessiva jikkonsistu f'trażżin tal- mudullun ta' l-għadam, newrotossiċità periferika u infjammazjoni tal-mukoża. Il-pazjenti għandhom jingħataw il-G-CSF terapewtikament mill-aktar fis possibbli wara li tkun skoperta li ngħatat doża eċċessiva. Miżuri oħra sintomatiċi u xierqa għandhom jittieħdu, skont kif inhu meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: 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 jħarbat 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 klonoġeniċi 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'attivita fuq it-tumuri esperimentali, kontra tumuri mlaqqmin u avvanzati derivati mill-ġrieden u mill-bnedmin.

Effikaċja klinika u sigurtà

Il-kanċer tas-sider

TAXOTERE użat flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide: terapija miżjuda

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

Id-data minn studju f'ċentri multipli, fejn kemm il-pazjenti kif ukoll l-investigaturi kienu jafu x'mediċini qed jintużaw, u l-pazjenti tqassmu mingħajr għażla, isaħħu l-użu ta' docetaxel għat-trattament miżjud f'pazjenti li għandhom kanċer tas-sider li nfirex fil-glandoli limfatiċi u li huwa operabbli b'KPS ta' ≥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 newtropenija komplikata (newtropenija bid-deni, newtropenija fit-tul jew infezzjoni). Il-pazjenti fil-fergħa TAC irċevew 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-radjuterapija miżjuda kienet preskritta skont il-prattiċi awtorevoli fiċ-ċentri li ipparteċipaw fl-istudji u dan ingħata lil 69% tal-pazjenti li ħadu TAC u 72% tal-pazjenti li ħadu FAC. Saru żewġ analisi temporanji u analisi finali waħda. L-ewwel analisi temporanja ġiet 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' viżti ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament (sakemm ma kellhomx ġrajja DFS jew ma marrux aktar għall-viżti ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament). Is-sopravivenza mingħajr mard (DFS) kienet il-punt tal-waqfien ewlieni tal-effikaċja u s-sopravivenza totali (OS) kienet il punt tal-waqfien sekondarju tal-effikaċja.

L-analisi finali saret b'perijodu ta' osservazzjoni medjan attwali ta' 96 xahar. Is-sopravivenza ikkaratteriżżata minn nuqqas tal-marda kienet b'mod sinifikattiv itwal fil-fergħa TAC meta kienet imqabbla mal-fergħa FAC. L-inċidenza tar-rikaduta hekk kif għaddew 10 snin tnaqqas fil-pazjenti li rċevew TAC meta mqabbel ma' dawk li rċevew FAC (39% kontra 45%, rispettivament) li tfisser riskju assolut imnaqqas b'6% (p = 0.0043). Sopravivenza totali wara 10 snin kienet kibret b'mod sinifikattiv b'TAC meta mqabbla ma' FAC (76% kontra 69% rispetivament) 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 analiżżati:

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

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

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

Tagħrif minn studju li sar f'ċentri multipli, fejn kemm il-pazjenti kif ukoll l-investigaturi kienu jafu x'mediċini qed jintużaw u fejn il-pazjenti tqassmu b'mod arbitrarju, isaħħah l-użu ta' TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m^2 mogħti siegħa wara doxorubicin 50 mg/m^2 u cyclophosphamide 500 mg/m^2 (539 pazjent fil-fergħa tat-TAC), jew doxorubicin 50 mg/m^2 segwit minn fluorouracil 500 mg/m^2 u cyclophosphamide 500 mg/m^2 (521 pazjent fil-fergħa tal-FAC), bħala kura miżjuda f'pazjenti b'kanċer operabbli fis-sider li ma nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider u li għandhom riskju għoli ta' rikaduta skont il-kriterji St.Gallen tal-1998 (daqs tat-tumur >2 cm u/jew RE u RP negattivi u/jew grad għoli istoloġiku/nukleari (grad 2 sa 3) u /jew età <35 years). Iż-żewġ skedi ta' dożaġġ ġew mogħtija darba kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli. TAXOTERE ġie mogħti bħala infużjoni ta' siegħa, il-prodotti mediċinali kollha l-oħra ġew mogħtija minn ġol-vini fil-jum 1 kull tliet ġimgħat. Il-prevenzjoni primarja permezz ta'G-CSF ġiet magħmula obbligatorja fil-fergħa tat-TAC wara li b'mod arbitrarju ġew magħżula 230 pazjent. L-inċidenza ta' newtropenja ta' Grad 4, newtropenja bid-deni u infezzjoni newtropenika naqset fil-pazjenti li rċevew 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+ irċevew tamoxifen 20 mg darba kuljum għal 5 snin. Ġiet miżjuda t-terapija ta' radjazzjoni skont il-linji gwida li kien hemm fl-istituzzjonijiet li ħadu parti fl-istudju u ġiet mogħtija lis-57.3% tal-pazjenti li rċevew it-TAC u lill-51.2% tal-pazjenti li rċevew il-FAC.

Saret analiżi waħda primarja u analiżi waħda aġġornata. L-analiżi primarja saret meta l-pazjenti kollha kienu ġew osservati għal aktar minn 5 snin (medjan taż-żmien ta' osservazzjoni ta' 77 xahar). L-analiżi aġġornata saret meta l-pazjenti kollha waslu sal-vista ta' 10 snin (medjan taż-żmien ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) (ħlief jekk kellhom każ ta' DFS jew ma kinux baqgħu imorru għall-osservazzjoni). Sopravivenza ħielsa 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 ħielsa 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' dawk 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 dawk 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 fergħat 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-fergħa ta' TAC u 91.4 % fil-fergħa ta' FAC, fil-punt tat-8 sena ta' osservazzjoni, u 91.3 % fil-fergħa ta' TAC u 89 % fil-fergħa ta' FAC, fil-punt tal-10 sena ta' osservazzjoni.

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

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

Analiżi ta' Gruppi Sekondarji-Studju ta' Terapija Miżjuda f'Pazjenti b'Kanċer tas-Sider li ma nfirixx fil-Glandoli Limfatiċi
(Analiżi Intenzjoni-biex-Tikkura))

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

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

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

	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-estroġenu
RP = riċettur tal-proġesteron
[a] RE/RP-negattiv jew Grad 3 jew daqs tat-tumur >5 cm
Fil-proporzjon ta' riskju li ġie stmat ġie użat il-mudell Cox ta' riskju proporzjonali bil-grupp ta' kura bħala l-fattur.

TAXOTERE meta jintuża waħdu

Saru żewġ studji fil-fażi III, t'għamla komparattiva u magħmula mingħajr għażla, fejn kien hemm total ta' 326 suġġetti fejn it-trattament oriġinali kien b'sustanzi ċitotossiċi 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/m^2 kull 3 ġimgħat.

F'dawk il-pazjenti li kienu ħadu l-kors bis-sustanza alkylating, li falla, docetaxel kien imqabbel ma' doxorubicin (75 mg/m^2 kull 3 ġimgħat). Mingħajr m'affettwa iż-żmien totali tas-sopravivenza (għal docetaxel 15-il xahar kontragħal doxorubicin 14-il xahar, p = 0.38), jeww iż-zmien sakemm javvanza t-tumur (b'docetaxel 27 ġimgħa kontra li d-doxorubicina kien ta' 23 ġimgħa, p = 0.54), docetaxel wera rata ta' rispons aktar għolja (52% kontra 37%, p = 0.01) u qassar iż-żmien għar-rispons (12-il ġimgħa vs 23 ġimgħa, p = 0.007). Tliet pazjenti fuq docetaxel (2%) ma komplewx il-kura minħabba żamm ta' fluwidu, waqt li 15-il pazjent fuq id-doxorubicin (9%) waqfu l-kura minħabba tossiċità kardijaka (tliet każijiet fatali ta' insuffiċenza konġestiva 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/m^2 kull 6 ġimgħat u 6 mg/m^2 kull 3 ġimgħat). Docetaxel żied 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' pacilitaxel fit-trattament ta' kanċer tas-sider avvanzat, f'pazjenti li t-terapija preċedenti kellha tinkludi xi anthracycline. It-total ta' 449 pazjenti kienu mqassma, mingħajr għażla, biex jirċievu jew docetaxel 100 mg/m^2 li tingħata bħala infużjoni tul siegha, jew paclitaxel 175 mg/m^2 bħala infużjoni tul ta' 3 sigħat. Il-pazjenti fiż-żewġ gruppi ngħataw il-mediċini kull 3 ġimghat.
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 ghall-avvanz (24.6 ġimgħat kontra 15.6 ġimgħat; p < 0.01) u ż-zmien medjan ta' kemm għexu (15.3 xhur kontra 12.7 xhur; p = 0.03).
Aktar ġrajjiet avversi kienu innotati b'docetaxel bħala monoterapija (55.4%) meta mqabbel ma' paclitaxel (23%).

TAXOTERE użat flimkien ma' doxorubicin

Studju wieħed kbir fil-fażi III, li sar mingħajr għażla, involva 429 pazjent b'mard metastatiku li ma kienux ittrattati preċedentement. Dawn ingħataw doxorubicin (50 mg/m^2) flimkien ma' docetaxel (75 mg/m^2) (il-fergħa AT) kontradoxorubicin (60 mg/m^2) flimkien ma' cyclophosphamide (600 mg/m^2) (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 ogħla 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'din il-prova, l-fergħa AT uriet inċidenza ogħla ta' newtropenija severa (90% kontra 68.6%), newtropenija bid-deni (33.3% kontra 10%), infezzjoni (8% kontra 2.4%), dijareja (7.5% kontra 1.4%), astenja (8.5% kontra 2.4%) u uġigħ (2.8% kontra 0%), mill-fergħa AC. Minn naħa l-oħra, il-fergħa AC uriet inċidenza ogħla ta' anemija severa (15.8% kontra 8.5%) mill-fergħa AT, kif ukoll inċidenza ogħla ta' tossiċita severa kardijaka: insuffiċenza konġestiva tal-qalb (3.8% kontra 2.8%), ir-rata assoluta tal-LVEF tnaqqset ≥ 20% (13.1% kontra 6.1%), ir-rata assoluta tal-LVEF tnaqqset ≥ 30% (6.2% kontra 1.1%). Imwiet minn kawża tossika ġraw f'pazjent wieħed fil-fergħa AT (insuffiċjenza konġestiva tal-qalb) u f'4 pazjenti fil-fergħa AC (1 dovut għal xokk settiku u 3 minħabba insuffiċenza konġestiva tal-qalb).
Fiż-żewġ friegħi, il-kwalità tal-ħajja imkejjla mil-kwestjonarju tal-EORTC, kienet komparabbli u stabbli waqt it-trattament u l-visti sussegwenti.

TAXOTERE użat flimkien ma' trastuzumab

Docetaxel użat flimkien ma' trastuzumab kien studjat fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, liema tumuri kienu jipproduċu HER 2, u li precedentement ma rċevewx il-kimoterapija għal mard metastatiku. Mija sitta u tmenin (186) pazjent kienu mqassma mingħajr għażla biex jieħdu docetaxel (100 mg/m^2) 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'din il-prova pivitali kien l-immuno-kimika fil-ħistoloġija (IHC). Minoranza ta' pazjenti kienu ittestjati bl-użu ta' *fluorescence in-situ hybridization* (FISH). F'din il-prova, 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	l Docetaxel flimkien ma' trastuzumab[1] n = 92	Docetaxel[1] n = 94
Rata ta' rispons (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Iż-żmien medjan għar-rispons (xhur) (95% CI)	11.4 (9.2-15.0)	5.1 (4.4-6.2)
Medjan ta' TTP (xhur) (95% CI)	10.6 (7.6-12.9)	5.7 (5.0-6.5)
Medjan ta' sopravivenza (xhur) (95% CI)	30.5[2] (26.8-ne)	22.1[2] (17.6-28.9)

TTP=iż-żmien għal progressjoni; "ne" jindika li ma setax ikun stmat jew li ma kienx għadu milħuq
[1]Sett sħiħ ta' l-analiżi (bit-tir ta' fejqan)
[2]Is-sopravivenza medjana u stmata

TAXOTERE użat flimkien ma' capecitabine

It-data minn studju wieħed f'ċentru multipli fil-fażi III, ta'prova klinika, u li sar mingħajr għażla u li kien ikkontrollat, issostni l-użu ta' docetaxel flimkien ma' capecitabine għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat lokalment jew dak metastatiku, wara li falliet il-kimoterapija ċitotossika, inkluża anthracycline. F'dan l-istudju, 255 pazjent kienu mqassmin, mingħajr għażla, għall-kura b'docetaxel (75 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fuq perijodu ta' siegħa, kull 3 ġimgħat) u capecitabine (1250 mg/m^2 darbtejn kuljum għal ġimgħatejn, segwit b'perijodu ta' waqfien għal ġimgħa). 256 pazjent kienu mqassmin, mingħajr għażla, għall-kura b'docetaxel biss (100 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' siegħa kull 3 ġimgħat). Is-sopravivenza kienet superjuri tal-fergħa fliemkien bit-trattament ta' docetaxel + capecitabine flimkien (p = 0.0126). Is-sopravivenza medjana kienet ta' 442 jum (docetaxel + capecitabine) kontra 352 jum (docetaxel waħdu). Ir-rati totali u oġġettivi ta' rispons fil-popolazzjoni mqassma mingħajr għażla (kif stmat mill-investigatur) kienu 41.6% (docetaxel + capecitabine) kontra 29.7% (docetaxel waħdu); p = 0.0058. Iż-żmien biex jintlaħaq il-mard progressiv kien superjuri bid-docetaxel u capecitabine flimkien (p < 0.0001).
It-tul ta' żmien medjan għal progressjoni kien ta' 186 jiem (docetaxel + capecitabine) kontra ta' 128 jiem (b'docetaxel biss).

<u>*Kanċer tal-pulmun li mhux ikkaratterizzat b'ċelluli żgħar*</u>

Pazjenti ittrattati preċedentement bil-kimoterapija u bir-radjuterapija jew mingħajrha

F'studju fil-fażi III, f'pazjenti ttrattati preċedentement, 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/m^2 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-uġigħ (p < 0.01), sustanzi ghall-ugigħ mhux tat-tip tal-morfina (p < 0.01), mediċini oħra relatati mal-marda (p = 0.06) u r-radjuterapija (p < 0.01), f'pazjenti ittrattati b'docetaxel b'doża ta' 75 mg/m^2, komparat ma dawk fuq l-AKS.

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

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

Fl-istudju fil-fażi III, 1218-il pazjent li kellhom tumur li ma jistax jitneħħa kiruġikament, kategorija IIIB jew IV NSCLC, b'KPS ta' 70% jew akbar, u li ma rċevewx kimoterapija preċedenti għal din il-kundizzjoni, kienu mqassmin, mingħajr għażla, jew fi ġrupp li ħa it-docetaxel (T) f'doża ta' 75 mg/m^2 bħala infużjoni tul siegħa, segwita immedjatament b'cisplatin (Cis) 75 mg/m^2 li ngħata fuq perjodu ta' bejn 30 sa 60 minuta kull 3 ġimgħat (TCis), jew docetaxel 75 mg/m^2 bħala infużjoni fil vini f'tul ta' siegħa, flimkien ma' carboplatin (AUC 6 mg/ml.minuta) li ngħata f'30 sa 60 minuta kull 3 ġimgħat, jew vinorelbine (V) 25 mg/m^2, mogħti tul 6 sa 10 minuti fil-jiem 1, 8, 15 u 22, segwit b'cisplatin 100 mg/m^2 li ngħata 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	Analiżi 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%

Sopravivenza ta' Sentejn (%)	21	14	[95% CI: -1.1; 12.0] Differenza fit-Trattament: 6.2% [95% CI: 0.2; 12.3]
Il-ħin medjan għall-progressjoni (ġimgħat):	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-uġigħ, 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-riżultati ta' dawn l-aħħar stadji tal-proċess kienu supportivi għal dawk ta' l-aħħar stadju primarju.
Għad-docetaxel/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 reżistenti 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 reżistenti għall-kastrazzjoni kienu studjati f'ċentri multipli, mingħajr għażla tal-pazjenti, fl-istudju fażi III (TAX 327). Total ta' 1006 pazjenti b'KPS ≥ 60 kienu mqassma mingħajr għażla fi gruppi ta' trattament kif deskritt hawn taħt:

- Docetaxel 75 mg/m^2 kull 3 ġimgħat għal 10 ċikli.
- Docetaxel 30 mg/m^2 li ngħata kull ġimgħa, għall-ewwel 5 ġimgħat, f'ċiklitwil ta' 6 ġimgħat, mogħti għal 5 ċikli.
- Mitoxantrone 12 mg/m^2 mogħti kull 3 ġimgħat għal 10 ċikli.

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

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

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

Ir-rata tar-rispons ta' l-uġigħ (%) *95% CI* *p-value**	*(27.1-42.7)* *0.0107*	*(24.0-39.1)* *0.0798*	*(15.5-28.9)* *--*
Numru ta' pazjenti *Ir-rata tar-rispons tat-tumur (%)* *95% CI* *p-value**	*141* *12.1* *(7.2-18.6)* *0.1112*	*134* *8.2* *(4.2-14.2)* *0.5853*	*137* *6.6* *(3.0-12.1)* *--*

†Stratified log rank test
**Threshold for statistical significance=0.0175*
***PSA: Prostate-Specific Antigen*

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

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

Kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv għall-ormon

Studju STAMPEDE

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

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

L-iskeda ta' docetaxel ġiet 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 irċevew kura standard waħidha.

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

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

L-effikaċja ta’ docetaxel flimkien ma’ prednisone jew prednisolone u kura standard fit-trattament ta’ pazjenti b’kanċer tal-prostata metastatiku 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) ***95% CI***	62 51-73	43 40-48
Adjusted hazard ratio 95% CI p-value[a]	0.76 (0.62-0.92) 0.005	
Sopravivenza mingħajr ebda inċident[b] 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 u aġġustat għal kull fattur ta’ klassifikazzjoni (ħlief terapija ormonali miċ-ċentru u ppjanat) u kklassifikat skont il-perjodu ta’ prova

[b] Sopravivenza mingħajr ebda inċident: iż-żmien mill-għażla b’mod arbitraju sal-ewwel evidenza ta’ mill-inqas wieħed 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-skeletru jew mewt mill-kanċer tal-prostata.

Studju CHAARTED

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

- ADT + docetaxel 75 mg/m² mogħti fil-bidu ta’ ADT, amministrat kull 3 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’ docetaxel kontra l-fergħa ta’ kontroll huma mqassra fit-tabella li ġejja:

L-effikaċja ta’ docetaxel u ADT fit-trattament ta’ pazjenti b’kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv 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	--
Rispons ta’ PSA ** wara 6 xhur – N(%)	127 (32.0)	77 (19.6)
p-value[a]*	<0.0001	--
Rispons ta’ PSA ** wara 12-il xahar – N(%)	110 (27.7)	66 (16.8)
p-value[a]*	<0.0001	--
Żmien sa kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni[b]		
Medjan (xhur)	20.2	11.7
95% CI	(17.2-23.6)	(10.8-14.7)
Adjusted hazard ratio	0.61	--
95% CI	(0.51-0.72)	--
p-value[a]*	<0.0001	--
Żmien sa progressjoni klinika[c]		
Medjan (xhur)	33.0	19.8
95% CI	(27.3-41.2)	(17.9-22.8)
Adjusted hazard ratio	0.61	--
95% CI	(0.50-0.75)	--
p-value[a]*	<0.0001	--

[a] Żmien sakemm iseħħ 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-Antiġen Speċifiku għall-Prostata: PSA level <0.2 ng/mL ittestjat f’żewġ okkażjonijiet konsekuttivi mill-inqas 4 ġimgħat il-bogħod minn xulxin.

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

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

Adenokarċinoma ta' l-istonku

Studju f'ċentri multipli fejn kemm l-investigatur kif ukoll il-pazjent kienu jafu x'mediċini kienu qed jintużaw, u li il-pazjenti tqassmu f'gruppi 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/m^2 fl-ewwel jum) flimkien ma' cisplatin (C) (75 mg/m^2 fl-ewwel jum) u 5-fluorouracil (F) (750 mg/m^2 kuljum għal 5 ijiem), jew cisplatin (100 mg/m^2 fl-ewwel jum) u 5-fluorouracil (1000 mg/m^2 kuljum għal 5 ijiem). It-tul ta' ċiklu ta' trattament kien ta' 3 ġimgħat fil-fergħa TCF u 4 ġimgħat għal fergħa CF. In-numru medjan ta' ċikli li ngħataw lil kull pazjent kien ta' 6 (b'medda ta' 1-16) għall-fergħa TCF, meta mqabbel ma' 4 (b'medda ta' 1-12) għall-fergħa CF. Iż-żmien li ħa t-tumur biex avvanza (TTP) kien l-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 taħt fit-tabella li tmiss:

L-Effikaċja ta' docetaxel fit-trattament ta' pazjenti b'adenokarċinoma 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) *p-value	1.473 (1.189-1.825) 0.0004	
Sopravivenza medjana (xhur) (95%CI) Estimu ta sentejn (%)	9.2 (8.38-10.58) 18.4	8.6 (7.16-9.46) 8.8
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI) *p-value	1.293 (1.041-1.606) 0.0201	
Ir-rata totali ta' rispons (CR+PR) (%)	36.7	25.4
p-value	0.0106	
Mard progressiv bħala l-aħjar rispons totali (%)	16.7	25.9

*Unstratified logrank test

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

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

Il-kwalità sħiħa tal-ħajja (QoL) u r-riżultati tal-benefiċċju kliniku konsistentement indikaw titjib favur il-fergħa ta' TCF. Il-pazjenti ittrattati b'TCF kellhom żmien itwal biex jaslu għal-deterjorament definittiv ta' 5% ta' l-istat globali ta' saħħa fil-kwestjonarju QLQ-C30 (p = 0.0121) u żmien itwal biex jeħżienu 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 sefgwita bi radjuterapija (TAX323)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' docetaxel fit-trattament induttiv ta' pazjenti li kellhom kanċer tat-tip squamous cell tar-ras u l-għonq (SCCHN), kienu evalwati fil-fażi III ta' studju magħmul minn ċentri multipli, fejn kemm l-investigatur kif ukoll il-pazjent kienu jafu x'mediċini qed jintużaw, u fejn il-pazjenti tqassmu mingħajr għażla (TAX323). F'dan l-istudju, 358 pazjent li kellhom SCCHN inoperabbli u lokalment avvanzat u b'performance status ta' WHO ta' 0 jew 1, tqassmu lil waħda miż-żewġ frieġhi tat-trattament mingħajr għażla. Pazjenti tal-fergħa ta' docetaxel, ingħataw docetaxel (T) 75 mg/m^2, segwit minn cisplatin (P) 75 mg/m^2, segwit minn 5-fluorouracil (F) 750 mg/m^2 kuljum bħala infużjoni kontinwa għal 5 ijiem. Din is-sistema ta' kura ingħatat kull tliet ġimgħat għal 4 ċikli fil-każ li, ta' l-anqas, rispons ċkejken kien ikun osservat wara żewġ ċikli (≥ 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, ghal 7 ġimgħat.(TPF/RT). Pazjenti tal-fergħa kompettitiva rċevew cisplatin (P) 100 mg/m^2 segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 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 (≥ 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, ghal 7 ġimgħat (PF/RT). It-terapija lokoreġjonali bir-radjazzjoni kienet mogħtija jew permezz ta' sistemi ta' frazzjoni konvenzjonali (1.8 Gy - 2.0 Gy darba kuljum, 5 ijiem fil-ġimgħa sa doża totali ta' 66 to 70 Gy), jew bħala terapija ta' radjazzjoni mgħaġġla/iperfrazzjonata (darbtejn kuljum, b'intervall minimu ta' interfraction ta' 6 sigħat, 5 ijiem fil-ġimgħa). Total ta' 70 Gy kien irrakkomandat għal sistemi ta' trattamenti mgħaġġla u 74 Gy ghal skemi iperfrazzjonati. It-tneħħija kirurġika tat-tumur kienet permessa wara l-kimoterapija, qabel jew wara r-radjuterapija. Il-pazjenti tal-fergħa ta' TPF irċevew il-profilassi bl-antibijotiċi permezz ta' ciprofloxacin 500 mg oralment darbtejn kuljum għal 10 ijiem, mibdi fil-hames jum ta' kull ċiklu, jew l-ekwivalenti. L-aħħar stadju primarju tal-proċess f'dan l-istudju, is-sopravivenza mingħajr l-avvanz (PFS), kien b'mod sinifikattiv itwal tal-fergħa ta' TPF, meta mqabbel mal-grupp ta' PF, p = 0.0042 (PFS medjan: 11.4 kontra 8.3 xhur, rispettivament) b'tul ta' żmien sħiħ u medjan ta' osservazzjoni wara l-kura ta' 33.7 xhur. Is-sopravivenza totali u medjana kienet anke b'mod sinifikattiv itwal fil-każ tal-grupp TPF, meta mqabbel ma' dak tal-fergħa PF (OS medjan: 18.6 kontra 14.5 xhur, rispettivament), b'tnaqqis tar-riskju ta' mortalità b'28%, p = 0.0128. Ir-riżultati ta' l-effikaċja huma murija fit-tabella hawn taħt:

L-Effikaċja ta’ docetaxel fit-trattament induttiv ta’ pazjenti b’SCCHN inoperabbli u lokalment avvanzat (Analiżi 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 sħiħ bil-kimoterapija (%) (95%CI)	67.8 (60.4-74.6)	53.6 (46.0-61.0)
***p-value	0.006	
L-aħjar rizultat sħiħ bit-trattament studjat [kimoterapija +/- radjuterapija] (%) (95%CI)	72.3 (65.1-78.8)	58.6 (51.0-65.8)
***p-value	0.006	
It-tul medjan taż-żmien għar-rispons tal-kimoterapija ± radjuterapija (xhur) (95%CI)	n = 128 15.7 (13.4-24.6)	n = 106 11.7 (10.2-17.4)
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI) **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-ħajja
Il-pazjenti ittrattati b’TPF kellhom b’mod sinifikattiv anqas ta’ deterjorazzjoni fil-kejl tas-saħħa Globali, meta mqabbla ma’ dawk ittrattati bi PF (p = 0.01, meta tintuża l-iskala EORTC QLQ-C30).

Il-parametri tal-benefiċċju kliniku
L-iskaletti ta’ l-iskala ta’ l-istatus ta’ kapaċità, għar-ras u l-għonq (PSS-HN), maħduma biex jitkejlu l-ftehim fid-diskors, il-kapaċità biex wieħed 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-uġigħ tjiebet waqt it-trattament fiż-żewġ gruppi li jindika l-immaniġġar adegwat ta’ l-uġigħ.

- Kimoterapija Induttiva segwita bi kimoradjuterapija (TAX324)

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 avvanzat 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 avvanzat 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-sigurta’ konsidrata 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/m^2 bħala infużjoni fil-vini fl-ewwel jum segwit minn cisplatin (P) 100 mg/m^2 li jingħata bħala infużjoni fil-vini fuq tul ta' 30 minuta sa 3 sigħat, segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 kuljum bħala infużjoni kontinwa minn jum 1 sa jum 4. Iċ-ċikli ngħataw ripetutament kull tliet ġimgħat għal 3 ċikli.. Il-pazjenti kollha fejn it-tumur m'avvanzax, ingħataw (CRT), skont il-protokol (PF/CRT). Pazjenti tal-fergħa kompettitiva rċevew cisplatin (P) 100 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fuq tul ta' 30 minuta sa 3 sigħat f'jum 1, segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 kuljum bħala infużjoni kontinwa minn jum 1 sa jum 5. Iċ-ċikli ngħataw ripetutament kull tliet ġimgħat għal 3 ċikli.. Il-pazjenti kollha fejn il-marda m'avvanzatx ingħataw CRT skont il-protokoll (PF/CRT). Pazjenti fi zewġ friegħi tat-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 dożi. Ir-radjazzjoni kienet mogħtija permess ta' apparat megavoltage b'użu kuljum ta frazzjoni (2 Gy kull jum, 5 jiem fil-ġimgħa għal 7 ġimgħat, għad doża totali ta' 70-72 Gy). Il-kirurġija fuq sit primarju tal-marda u/jew l-għonq huwa kunsidrat f'kull ħin 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 murija fit-tabella hawn taħt:

<u>L-Effikaċja ta' docetaxel fit-trattament induttiv ta' pazjenti b'SCCHN inoperabbli u lokalment avvanzat (Analiżi bl-Iskop li Titratta)</u>

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) *p-value	0.70 (0.54-0.90) 0.0058	
PFS madjana (xhur) (95%CI)	35.5 (19.3-NA)	13.1 (10.6-20.2)
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI) **p-value	0.71 (0.56-0.90) 0.004	
L-aħjar rizultat sħiħ (CR + PR) bil-kimoterapija (%) (95%CI)	71.8 (65.8-77.2)	64.2 (57.9-70.2)
***p-value	0.070	
L-aħjar rizultat sħiħ (CR + PR) bit-trattament studjat [kimoterapija +/- kimoradjuterapija] (%) (95%CI)	76.5 (70.8-81.5)	71.5 (65.5-77.1)
***p-value	0.209	

Proporzjon ta' riskju ta' anqas minn 1 huwa favur docetaxel + cisplatin + fluorouracil
*Log-rank test mhux aġġustat
**Logrank test mhux aġġustat, mhux aġġustat għal paraguni multipli
***Chi-square test, mhux aġġustat għal paraguni multipli
NA - Ma jgħoddx f'dan il-każ.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini neħħiet l-obbligu li għandhom jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'TAXOTERE 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 nasofariġijali 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/m^2 fil-fażi I ta' l-istudji. Il-profil kinetiku ta' docetaxel huwa indipendenti mid-doża użata u huwa konsistenti ma' mudell farmakokinetiku bi tliet oqsma, biż-żmien kemm idum biex jonqos bin-nofs fil-livell tad-demm għall-fażijiet (terminali) α, β u γ huwa ta' 4 minuti, 36 minuta u bejn 11.1 u 17.5 sigħat, rispettivament, meta ttieħdu kampjuni sa 24 siegħa. Studju addizzjonali li stima l-farmakokinetika ta' docetaxel b'dożi simili (75 – 100 mg/m^2) f'pazjenti, iżda fuq intervall itwal ta' żmien (fuq perjodu ta' 22 jum) sab medja ta' ħin terminali itwal ta' bejn 91 u 120 siegħa li fiha s-sustanza fid-demm damet biex tonqos bin-nofs. Il-fażi 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/m^2 li ngħatat bħala infużjoni fi żmien siegħa, l-ogħla livell medju fil-plażma kien ta' 3.7 µg/ml b'AUC korrispondenti ta' 4.6 sigħat.µg/ml. Il-valuri medji tat-tneħħija totali mill-ġisem u l-volum ta' distribuzzjoni meta jintlaħaq stat stabbli u miżmum kienu 21 l/siegħa/m^2 u 1131 l, rispettivament. Varjazzjoni bejn individwu u ieħor fit-tneħħija totali tas-sustanza mill-ġisem kien ta' madwar 50%. Docetaxel huwa iktar minn 95% marbut mal-proteini tal-plażma.

Eliminazzjoni

Studju b'^{14}C-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 ngħatat, rispettivament. Madwar 80% tar-radjuattività irkuprata fl-ippurgar titneħħa waqt l-ewwel 48 siegħa bħala prodott metaboliku inattiv, wieħed ewlieni u tliet prodotti oħra inattivi u minuri, kif ukoll ammonti żgħar ħafna tal-prodotti mediċinali mhux mibdula.

Popolazzjonijiet speċjali

Età u sess
Analiżi farmakokinetika tmexxiet f'popolazzjoni ta' 577 pazjent fuq docetaxel. Il-parametri farmakokinetiċi stmati b'dan il-mudell kienu viċin ħafna għal dawk stmati mill-istudji fil-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 suġġestiv ta' indebolimenttal-fwied minn grad ħafif sa moderat , (ALT, AST ≥ 1.5 drabi ta' l-OLN assoċjat ma' livelli ta' l-enzima alkaline phosphatase ≥ 2.5 drabi ta' l-OLN), it-tneħħija totali tbaxxiet b'medja ta' 27% (ara sezzjoni 4.2).

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

Terapija flimkien ma' prodotti oħra

Doxorubicin
Meta ntużaw flimkien, doetaxel 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 ngħataw flimkien.

Capecitabine
Fi studju fil-faża 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 ngħata ma' cisplatin kienet l-istess bħal meta ngħata waħdu. Il-profil farmakokinetiku ta' cisplatin, li ngħata ftit wara l-infużjoni ta' docetaxel, huwa simili għal dak osservat b'cisplatin waħdu.

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

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

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

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

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' docetaxel ma kienx studjat.

Docetaxel intwera li huwa ġenotossiku permezz ta' mekkaniżmu anewġeniku fit-test *in vitro* tal-mikronukleju u tal-aberrazzjoni tal-kromosomi fiċ-ċelluli CHO-K1 u fit-test *in vivo* fuq il-mikronukleju fil-ġurdien. Madankollu, m'induċix mutaġeniċita fit-test t'Ames jew fi studju mutaġeniku 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. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kunjett ta' konċentrat:
Polysorbate 80.
Citric acid.

Kunjett bis-solvent:
Ethanol 95%
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatabbilitajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

- 3 snin
- Soluzzjoni mħallta għal-lest-: Is-soluzzjoni tal-bidu għandha 10 mg/ml docetaxel u għandha tintuża immedjatament wara li tkun kostitwita. Madankollu, l-istabilità kimika u fiżika tas-soluzzjoni tal-bidu hija ta' 8 sigħat meta tkun maħżuna f'temperatura bejn 2°Ċ u 8°Ċ jew f'temperatura ambjentali (taħt 25°Ċ).
- Soluzzjoni għall-infuzjoni: Is-soluzzjoni għall-infuzjoni għandha tintuża fi żmien 4 sigħat f'temperatura ambjentali (taħt 25°Ċ).

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°Ċ jew taħt 2°Ċ
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl
Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna tal-prodott mediċinali dilwit, ara sezzjoni 6.3.

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

Kull pakkett bil-fojl fih:
- kunjett b'doża waħda -ta' konċentrat u,
- kunjett b'doża waħda ta' solvent .

Kunjett ta' TAXOTERE 80 mg/2ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni:

Kunjett ta' 15 ml magħmul minn ħġieġ ċar tat-Tip I u li għandu tapp aħmar li tista' tiftħu billi tgħolliħ.

Dan il-kunjett fih 2 ml ta' soluzzjoni ta' 40 mg/ml ta' docetaxel f'polysorbate 80. (Il-volum attwali huwa ta' 94.4 mg/2.36 ml). Dan il-volum attwali, stabbilit waqt l-iżvilupp ta'TAXOTERE, qiegħed hemm biex ipatti għat-telf ta' likwidu waqt il-preparazzjoni ta' soluzzjoni inizjali, dovut għall-formazzjoni ta'ragħwa, għal dak li jibqa' f'kuntatt mal-ħġieġ tal-kunjett u għall-ammont ċkejken li jibqa' fil-flixkun u li ma jkunx jista' jitella' bil-labra tas-siringa. Din iż-żieda ċkejkna tal-kontenut tiżgura li wara li jiżdied is-solvent kollu fil-kunjett ta' TAXOTERE ikun hemm volum minimu li jista' jittella' ta' 8 ml, li jkun fih 10 mg/ml ta' soluzzjoni inizjali ta' docetaxel. Dan jikkorrispondi għal ammont ta' 80 mg/2ml imsemmi fuq it-tabella tal-kunjett.

Il-kunjett tas-solvent:

Il-kunjett tas-solvent għandu volum ta' 15 ml, hi magħmula minn ħġieġ ċar b'tapp trasparenti bla kulur, li tista' tiftħu billi tgħolliħ.

Il-kunjett tas-solvent għandu volum ta' 6 ml ta' 13% (w/w) ta' soluzzjoni ta' ethanol 95% fl-ilma għall-injezzjonijiet. (Il-volum attwali huwa ta' 7.33 ml). Meta jiżdied is-solvent kollu fil-kunjett ta'TAXOTERE 80 mg/2ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, is-soluzzjoni inizjali li tirriżulta tkun ta' 10 mg/ml docetaxel.

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

TAXOTERE 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' TAXOTERE. L-użu ta' l-ingwanti huwa irrakkomandat.

Jekk TAXOTERE 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 TAXOTERE konċentrat, jew

is-soluzzjoni ta' qabel l-infużjoni, jew l-infużjoni innifisha tiġi f'kuntatt mal-mukoża, aħsel immedjatament u sew bl-ilma.

Il-preparazzjoni tal-prodott għall-għoti ġol-vini

a) Preparazzjoni ta'TAXOTERE, soluzzjoni inizjali (10 mg docetaxel/ml)

Jekk il-kunjetti kienu maħżuna fil-friġġ, ħalli n-numru ta' kaxex ta'TAXOTERE li għandek bżonn f'temperatura ambjentali (taħt 25°Ċ) għal 5 minuti.
Uża siringa b'labra mwaħħla magħha u tella' il-kontenut sħiħ tal-kunjett tas-solvent ta' TAXOTERE, b'mod asettiku, billi taqleb il-kunjett tas-solvent parzjalment rasu 'l isfel.

Injetta il-kontenut sħiħ tas-siringa fil-kunjett korrispondenti ta'TAXOTERE.

Neħħi s-siringa u l-labra u ħawwad b'idejk billi ddawwar repetutament il-kunjett rasu 'l isfel għal mhux inqas minn 45 sekonda. Iċċekċikx il-kunjett.

Ħalli l-kunjett li issa fih is-soluzzjoni inizjali tal-bidu togħqod għal 5 minuti f'temperatura ambjentali (taħt 25°Ċ) u ara li t-taħlita hija omoġenja u ċara (il-formazzjoni ta'ragħwa hija ħaġa normali u tista' tibqa' anke wara 5 minuti minħabba l-preżenza ta' polysorbate 80 fil-formulazzjoni).

Is-soluzzjoni inizjali għandha 10 mg/ml docetaxel u għandha tintuża immedjatament wara li tkun ippreparata. Madankollu, l-istabilità kimika u fiżika tas-soluzzjoni inizjali ntweriet li ddum għal 8 sigħat meta tkun maħzuna bejn 2°Ċ u 8°Ċ jew f'temperatura ambjentali (taħt 25°Ċ).

b) Preparazzjoni ta' soluzzjonigħal-infużjoni

Jista' jagħti l-każ li jkollok tuża aktar minn kunjett wieħed ta' konċentrat imħallat biex tilħaq id-doża indikata għall-pazjent. Wara li tkun ikkalkulata d-doża għall-pazjent, espressa f'numru ta' milligrammi, u b'mod asettiku tella' l-ammont meħtieġ tas-soluzzjoni inizjali, li issa fiha 10 mg/ml ta' docetaxel, minn numru appropjat ta' kunjetti b'użu ta' siringi immarkati bil-labar fil-post. Biex nieħdu eżempju, doża ta' 140 mg ta' docetaxel tkun tirrikjedi 14 ml ta' soluzzjoni inizjali ta' docetaxel imħallat u ppreparat mill-konċentrat bis-solvent.
Injetta l-volum meħtieġ tas-soluzzjoni inizjali tal-bidu f'borża jew flixkun għall-infużjoni ta' 250 ml, li għandha/għandu soluzzjoni ta' 5% glukosju jew soluzzjoni għall-infużjoni ta' 9mg/ml (0.9%) kloridu tas-sodju.

Jekk hija meħtieġa doża akbar minn 200 mg ta' docetaxel, uża volum t'infużjoni akbar biex tiżgura li ma teċċedix il-konċentrazzjoni ta' 0.74 mg/ml ta' docetaxel.

Ħawwad il-borża jew il-flixkun ta' l-infużjoni b'idejk billi iċċaqlaqha/iċċaqalqu minn naħa għall-oħra.

Is-soluzzjoni għall-infużjoni ta' TAXOTERE għandha tintuża fi żmien 4 sigħat u għandha tingħata b'mod asettiku bħala infużjoni fuq tul ta' siegħa f'temperatura ambjentali (taħt 25°Ċ) u f'dawl normali.

Bħall-prodotti kollha parenterali, is-soluzzjoni mħallta lesta ta' TAXOTERE 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.

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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/95/002/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Novembru 1995
Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Jannar 2006

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TAXOTERE 20 mg/1 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' konċentrat fih 20 mg docetaxel (bħala trihydrate).

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

Eċċipjent b'effett magħruf:
Kull kunjett ta' konċentrat fih 0.5 ml ta ethanol anidru (395 mg).

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

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

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tas-sider

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

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

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

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

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

TAXOTERE 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.

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

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

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

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

Kanċer tal-prostata

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

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

Adenokarċinoma ta' l-istonku

TAXOTERE 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-ghonq

TAXOTERE flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil huwa indikat għat-trattament induttiv f'pazjenti b'kanċer tat-tip squamous tal-ġilda, lokalment 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 speċjaliżżati fl-għoti tal-kimoterapija ċitotossika u għandu jingħata biss taħt is-superviżjoni ta' tabib imħarreġ 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 BID) għal 3 ijiem, mibdija jum 1 qabel it-teħid ta' docetaxel, sakemm mhux kontra-indikat, tista' tintuża (ara sezzjoni 4.4).
Għall-kanċer tal-prostata metastatiku reżistenti għall-kastrazzjoni, sakemm l-użu konkomittanti ta' prednisone jew prednisolone jista' jsir, il-mod irrakkomandat tal-premedikazzjoni, huwa t-teħid ta' 8 mg dexamethasone oralment, 12-il siegħa, 3 sigħat u siegħa, qabel l-infużjoni ta' docetaxel (ara sezzjoni 4.4).
Għall-kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv għall-ormoni, irrispettivament mill-użu konkomittanti ta' prednisone jew prednisolone, il-mod irrakkomandat tal-premedikazzjoni, huwa t-teħid ta' 8 mg dexamethasone oralment, 12-il siegħa, 3 sigħat u siegħa, qabel l-infużjoni 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/m^2 li trid tingħata siegħa qabel

doxorubicin 50 mg/m^2 u cyclophosphamide 500 mg/m^2, kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli (skeda ta' dożaġġ TAC) (ara ukoll l-aġġustamenti fid-Doża waqt it-trattament).
Fit-trattament ta' pazjenti li għandhom kanċer tas-sider lokalment avvanzat jew dak metastatiku, id-doża irrakkomandat ta' docetaxel huwa 100 mg/m^2 meta jintuża waħdu. Meta jintuża għall-kura preferita, docetaxel 75 mg/m^2 jingħata flimkien ma' doxorubicin (50 mg/m^2).

Flimkien ma' trastuzumab, id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 100 mg/m^2 kull tliet ġimgħat, b'trastuzumab jingħata darba fil-ġimgħa. Fi studju tal-pern l-infuzjoni inizjali ta' docetaxel inbdiet l-għada ta' l-ewwel doża ta' trastuzumab. Id-dożi sussegwenti ta' docetaxel kienu ngħataw immedjatament wara t-teħid komplet tal-infużjoni ta' trastuzumab, jekk id-doża ta' qabel ta' trastuzumab kienet ittollerata sew. Għad-doża ta' trastuzumab u ta' kif għandu jingħata, ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' trastuzumab.

Flimkien ma' capecitabine, id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2 kull tliet ġimgħat, flimkien ma' capecitabine 1250 mg/m^2 darbtejn kuljum (fi żmien ta' 30 minuta wara l-ikel) għal ġimgħatejn, segwit b'perijodu ta' waqfien għal ġimgħa. Biex tkun ikkalkulata d-doża ta' capecitabine skont l-erja tal-wiċċ tal-ġisem, ara l-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor ta' capecitabine.

Kanċer tal-pulmun fejn iċ ċelluli m'humiex 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-dożi irrakkomandata hija docetaxel 75 mg/m^2 segwit immedjatament b'cisplatin 75 mg/m^2 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/m^2 bħala sustanza waħda.

Kanċer tal-prostata
Kanċer tal-prostata metastatiku reżistenti għall-kastrazzjoni
Id-doża rakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2. 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 rakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2 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/m^2 mogħtija bħala infużjoni tul siegħa, segwita minn cisplatin 75 mg/m^2, bħala infuzjoni tul ta' 1 sa 3 sigħat (it-tnejn fl-ewwel jum biss), segwita minn 5-fluorouracil 750 mg/m^{2}kuljum, mogħti bħala infużjoni kontinwa fuq medda ta' 24 siegħa għal 5 ijiem, mibdija fit-tmiem ta' l-infużjoni ta' cisplatin.It-trattament għandu jiġi ripetut kull tlett 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 avvanzat, fir-ras u fl-għonq (SCCHN), id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2 bħala infużjoni tul ta' siegħa, segwita minn cisplatin 75 mg/m^2 f'tul ta' siegħa, fl-ewwel jum, segwit minn 5-fluorouracil bħala infużjoni mingħajr waqfien ta' 750 mg/m^2 kuljum għal ħamest ijiem. Dan ir-reġim jingħata kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli. Wara l-kimoterapija il-pazjenti għandhom jirċievu r-radjuterapija.

- Kimoterapija Induttiva segwita bi kimoradjuterapija (TAX324)

It-trattament induttiv ta' pazjenti li kellhom kanċer tat-tip squamous cell tar-ras u l-għonq (SCCHN) lokalment avvanzat (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-dożi 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 taċ-ċelluli newtrofiliċi fid-demm huwa ≥ 1,500 ċelluli/mm^3. F'pazjenti li kellhom jew id-deni flimkien man-newtropenija, l-għadd taċ-ċelluli newtrofiliċi ta' < 500 ċelluli/mm^3 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/m^2 għal 75 mg/m^2 u/jew minn 75 għal 60 mg/m^2. Jekk il-pazjent ikollu xorta dawn ir-reazzjonijiet b'doża ta' 60 mg/m^2, 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 newtropenija bid-deni u/jew infezzjoni newtropenika għandhom ikollhom id-doża ta' docetaxel imnaqqsa għal 60 mg/m^2 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/m^2.

Meta jintuża flimkien ma' cisplatin
F'dawk il-pazjenti li fil-bidu qegħdin jieħdu docetaxel 75 mg/m^2, flimkien ma' cisplatin, u meta l-għadd tal-plejtlits laħaq il-livell baxx (in-nadir) ta' < 25,000 ċelluli/mm^3, waqt il-kors preċedenti ta' terapija, jew f'pazjenti li jiżviluppaw id-deni flimkien ma' newtropenija, jew f'dawk il-pazjenti li għandhom effetti tossiċi u serji mhux ematoloġiċi, id-doża ta' docetaxel f' sussegwenti għandha titnaqqas għal 65 mg/m^2. Għall-bidla fid-doża ta' cisplatin, ara sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott li tikkorrispondi.

Meta jintuża flimkien ma' capecitabine
- Għat-tibdil fid-doża ta' capecitabine, ara sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' capecitabine.
- Għal dawk il-pazjenti li titfaċċalhom l-ewwel darba t-tossiċità ta' Grad 2, li tippersisti saż-żmien meta jerġa' jkun imiss it-trattament b' docetaxel/capecitabine, ittardja l-kura sakemm it-tossiċità tinżel għal Grad 0 sa 1, u mbagħad, erġa' ibda b'100% tad-doża oriġinali.
- Għal dawk il-pazjenti li titfaċċalhom għat-tieni darba t-tossiċità ta' Grad 2, jew it-tossiċità ta' Grad 3 għall-ewwel darba, f'kwalunkwe ħin 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/m^2.
- 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' newtropenija bid-deni, newtropenija fit-tul jew newtropenija assoċjata ma' infezzjoni, minkejja l-użu ta' G-CSF, id-doża ta' docetaxel trid titnaqqas minn 75 għal 60 mg/m^2. Jekk jinqalgħu episodji oħra sussegwenti ta' newtropenija b' komplikazzjonijiet, id-doża ta' docetaxel għandha tiġi mnaqqsa minn 60 għal 45 mg/m^2. Fil-każ ta' trombożitopenija ta' Grad 4 id-doża ta' docetaxel għandha titnaqqas minn 75 għal 60 mg/m^2. Il-pazjenti m'għandhomx ikunu ittrattati b'ċikli

sussegwenti ta' docetaxel sakemm iċ-ċelluli newtrofiliċi tad-demm jirkupraw fl-għadd ta' > 1,500 celloli/mm^3 u l-għadd tal-plejtlits jirkupra għal > 100,000 ċelluli/mm^3. It-trattament għandu jitwaqqaf jekk dawn l-effetti tossiċi jippersistu (ara sezzjoni 4.4).
Il-modifikazzjonijiet tad-doża li huma irrakkomandati f'pazjenti b'tossiċita gastrointestinali ittrattati b'docetaxel meta jintuża flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (5-FU):

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

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

Fl-istudji tal-pern SCCHN , il-pazjenti li kellhom newtropenija b' komplikazzjonijiet (li jinkludu newtropenija fit-tul, newtropenija bid-deni, jew infezzjoni), kien irrakkomandat l-użu ta' G-CSF biex jipprovdi 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/m^2 meta mogħti waħdu, il-pazjenti li għandhom livelli għoljin ta' l-enżimi trasaminaži (ALT u/jew AST) aktar minn 1.5 drabi ta' l-ogħla livell tal-firxa normali (ULN) u l-livell tal-enzima alkaline phosphatase aktar minn 2.5 drabi ta' l-ULN, id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2 (ara -sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Għal dawk il-pazjenti li għandhom livelli tal-bilirubin fid-demm > 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 eskluda pazjenti b'ALT u/jew AST > 1.5 x ULN, assoċjat ma' alkaline phosphatase ta' > 2.5 x ULN, u bilirubin > 1 x ULN; għal dawn il-pazjenti, tnaqqis fid-dożi 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 taħt it-18-il sena, is-sigurtà u l-effikaċja ta' TAXOTERE fil-karċinoma nasofariñġijali għadhom ma ġewx stabbiliti.
M'hemm ebda użu rilevanti għal TAXOTERE 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-għonq, li ma jinkludux karċinoma nasofariñġijali tat-tip II u III li huma inqas iddifferenzjati.

Nies akbar fl-età
M'hemmx struzzjonijiet speċjali fuq l-użu f'nies akbar fl-età**,** ibbażati fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Meta jintuża flimkien ma' capecitabine, għal pazjenti ta' 60 sena jew akbar fl-età, huwa irrakkomandat li l-ewwel doża ta' capecitabine tkun imnaqqsa għal 75% (ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' capecitabine).

Metodu ta' kif għandu jingħata
Għal istruzzjonijiet dwar il-preparazzjoni u l-għoti tal-prodott, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Pazjenti fejn il-livell basiku tan-numru taċ-ċelluli newtrofiliċi fid-demm huwa < 1,500 ċelluli/mm^3.

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

Il-kontra-indikazzjonijet 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'corticsteroid orali, bħal dexamethasone 16 mg kuljum (e.g. 8 mg BID) għal 3 ijiem, mibdi jum qabel ma jingħata docetaxel, sakemm mhux kontra-indikat. Dan jista' jnaqqas l-inċidenza u s-severità taż-żamm ta' fluwidu kif ukoll is-severità ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Għal kanċer tal-prostata, il-premedikazzjoni hija t-teħid orali ta' dexamethasone ta' 8 mg, 12-il siegħa, 3 sigħat 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. Moniteraġġ frekwenti permezz ta' l-għadd sħiħ 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 jilħqu livell ta' ≥ 1,500 ċelluli/mm^3 (ara sezzjoni 4.2).

F'każi ta' newtropenija severa (< 500 ċelluli/mm^3 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 ġraw f'rati aktar baxxi f'pazjenti li ngħataw il-profilassi bil-G-CSF. Il-pazjenti ittrattati b'TCF għandhom jingħataw il-profilassi b'G-CSF biex jonqos ir-riskju tan-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 rċevew prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF. Il-prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li qed jirċievu t-terapija miżjuda TAC għall-kanċer tas-sider sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' newtropenja kkumplikata (newtropenja bid-deni, newtropenja fit-tul jew infezzjoni newtropenika). Pazjenti li qed jirċievu t-TAC għandhom jiġu mħarsa mill-viċin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Reazzjonijiet gastro-intestinali

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

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Il-pazjenti għandhom ikunu osservati mill-qrib għal reazzjonijiet ta' sensittvità eċċessiva speċjalment waqt l-ewwel u t-tieni infużjoni. Ir-reazzjonijet ta' sensittività 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' sensittività 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-demm, spażmu tal-bronki jew raxx/ħmura ġeneralizzat/a jirrikjedu il-waqfa minnufih ta' docetaxel u li tingħata terapija adatta. Il-pazjenti li żviluppaw reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severi m'għandux jerġa' jingħatalhom docetaxel. Pazjenti li diġà kellhom reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal paclitaxel jistgħu jkunu f'riskju li jiżviluppaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal docetaxel, inkluż reazzjoni ta' sensittività eċċessiva aktar severa. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mħarsa mill-viċin fil-bidu tat-terapija b'docetaxel.

Reazzjonijiet fil-ġilda

Ħmura lokaliżżata tal-ġilda fl-estremitajiet (il-pali ta' l-idejn u tas-saqajn) flimkien ma' nefħa, 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 Pustulloż Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) ġew irrapportati bit-trattament b'docetaxel. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi ta' manifestazzjonijiet serji fil-ġilda u għandhom jiġu mmonitorjati mill-viċin. Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu dawn ir-reazzjonijiet wieħed għandu jikkunsidra jwaqqaf docetaxel.

Iż-żamm ta' fluwidu

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

Disturbi respiratorji

Ġew irrapportati s-sindromu ta' distress respiratorju akut, pnewmonite/pnewmonja interstizjali, mard interstizjali tal-pulmun, fibrożi tal-pulmun u insuffiċjenza respiratorja u li dawn jistgħu jwasslu għall-mewt. Ġew irrapportati każijiet ta' pnewmonite kkawżata mir-radjazzjoni f'pazjenti li fl-istess ħin irċevew ir-radjuterapija.
Jekk jiżviluppaw sintomi pulmonarji ġodda jew dawn imorru għall-agħar, il-pazjenti għandhom jiġu segwiti mill-viċin, investigati minnufih u kkurati b'mod xieraq. Huwa rrakkomandat li sakemm issir id-dijanjosi, il-kura b'docetaxel tiġi sospiża. L-użu bikri ta' miżuri kurativi ta' support jistgħu jgħinu biex titjib 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/m^2, u li għandhom livelli ta' l-enzimi transaminase (l-ALT u/jew l-AST) fis-serum tad-demm aktar minn 1.5 drabi l-ULN, flimkien ma'

livelli ta' l-enżima alkaline phosphatase fis-serum aktar minn 2.5 drabi l-ULN, ghandhom riskju akbar li jiżviluppaw reazzjonijiet avversi u severi, bħall-mewt ta' natura tossika inkluża s-sepsis, emoraġija gastro-intestinali li tista' tkun fatali, newtropenija bid-deni, infezzjonijiet, trombocitopenija, 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/m^2 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 phosphotase fis-serum tad-demm huwa > 6 drabi l-ULN, ebda tnaqqis fid-doża ma jista' jkun irrakkomandat, u docetaxel m'għandux jintuża sakemm mhux strettament indikat.
Meta cisplatin u 5-fluorouracil intużaw flimkien għat-trattament ta' pazjenti li kellhom adenokarċinoma ta' l-istonku, l-istudju kliniku tal-pern eskludiet pazjenti b'ALT u/jew AST > 1.5 x ULN 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-dożi u docetaxel m'għandux jintuża sakemm mhux strettament indikat. M'hemmx data f'pazjenti li għandhom indebolimenttal-fwied ittrattati b'docetaxel flimkien ma' sustanza(i) oħra(ohrajn) 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' newrotossiċità severa periferika jirrikjedi tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Tossiċità kardijaka

Insuffiċjenza tal-qalb intweriet f'pazjenti li hadu docetaxel flimkien ma' trastuzumab, specjalment 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, ghandha 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 ħalli l-pazjenti li jistghu jiżviluppaw problemi fil-funzjoni kardijaka jkunu identifikati. Għal aktar dettalji ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' trastuzumab.

Ġiet irrapportata arritmija ventrikulari inkluż takikardija ventrikulari (xi kultant fatali) f'pazjenti ttrattati b'docetaxel f'skedi ta' dożaġġi li fihom taħlita ta' doxorubicin, 5-fluorouracil u/ jew cyclophosphamide (ara sezzjoni 4.8).
Huwa rrakkomandat li jkun hemm evalwazzjoni kardijaka bħala linja bażi.

Disturbi fl-għajnejn

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

Malinji primarji sussegwenti

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

Sindromu ta' tkissir tat-tumur (*tumour lysis syndrome*)

Ġie rrapportat is-sindromu ta' tkissir tat-tumur b'docetaxel wara l-ewwel jew it-tieni ċiklu (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti f'riskju tas-sindromu ta' tkissir tat-tumur (eż. b'indeboliment renali, b'livell għoli t'aċtu uriku fid-demm, tumur ta' massa kbira, progressjoni veloċi) għandhom jiġu mmonitorjati sew. Huwa rrakkomandat li qabel ma jinbeda t-trattament ikun hemm korrezzjoni tad-deidratazzjoni u t-trattament ta' livelli għoljin t'aċtu uriku fid-demm.

Oħrajn

Nisa li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw miżuri kontraċettivi matul it-trattament u għal xahrejn wara t-twaqqif tat-trattament b'docetaxel. L-irġiel iridu jużaw miżuri kontraċettivi matul it-trattament, u għal 4 xhur wara t-twaqqif ta' trattament b'docetaxel (ara sezzjoni 4.6).

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

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

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

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

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

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

Anzjani

Twissijiet dwar l-użu bħala trattament addizzjonali għall-kanċer tas-sider
Huwa limitat it-tagħrif disponibbli f'pazjenti li ghandhom >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 fiq 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 ≥ 10% ogħla 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 ġraw b'rati ≥ 10% ogħla 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, newtropenija, anemija, żamma tal-fluwidu, qtugħ ta' nifs, u bidliet fid-dwiefer meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom anqas minn 65 sena. L-ebda waħda minn dawn iż-żidiet fil-frekwenza ma laħqet differenza ta' 10% mal-fergħa ta' kontroll. F'pazjenti li kellhom 75 sena jew aktar, meta tqabblu ma' pazjenti iżgħar fl-età, newtropenija, anemija, dijarea, qtugħ ta' nifs, u infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs ġew irrappurtati b'inċidenza 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-inċidenza ta' ġrajjiet avversi u serji kien ogħla f'nies akbar fl-età meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar. L-inċidenza tal-ġrajjiet avversi li jmissu (fil-gradi kollha): telqa, stomatite u infezzjonijiet assoċjati man-newtropenija, graw f'rati ta' ≥ 10% ogħla f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar, meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar.
Nies akbar fl-età ttrattati b'TCF għandhom ikunu immoniterjati mill-qrib.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 50 vol % ethanol anidru (alkoħol), jiġifieri sa 395 mg t'ethanol anidru f'kull kunjett, ekwivalenti għal 10 ml ta' birra jew 4 ml ta' nbid.
Ta' ħsara għal min isofri mill-alkoħoliżmu.
Wieħed għandu jagħti każ ta' dan f'nisa tqal jew li qed ireddgħu, tfal u gruppi f'riskju għoli bħal pazjenti b'mard tal-fwied jew epilessija.

Wieħed għandu jagħti kas tal-effetti possibbli fuq is-sistema nervuża ċentrali.

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

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

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

F'każ ta' teħid flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4, jistgħu jiżdiedu n-numru ta' reazzjonijiet avversi ta' docetaxel, minħabba t-tnaqqis fil-metaboliżmu. Jekk l-użu fl-istess 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 sinfikanti fit-tneħħija ta' docetaxel b'49 %.

Il-komportament farmakokinetinu ta' docetaxel fil-preżenza ta' prednisone kien studjat f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-prostata. Docetaxel huwa metaboliżżat minn CYP3A4 u l-prednisone huwa magħruf li jinduċi CYP3A4. Ma kienx hemm effett statistikament sinifikanti ta' prednisone fuq il-komportament famakokinetiku ta' docetaxel.

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

m'effetwawx l-effetti fuq ir-rabta ta' docetaxel mal-proteina. Docetaxel ma kellux effetti fuq ir-rabta ta' digitoxin mal-proteina.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/ Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal u rġiel li jkunu qed jirċievu docetaxel għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal, u ma jtaqqlux nisa u biex jinformaw lit-tabib kuranti tagħhom immedjatament jekk dan iseħħ.

Minħabba r-riskju ġenotossiku ta' docetaxel (ara sezzjoni 5.3), nisa' li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament u għal xahrejn wara t-twaqqif tat-trattament b'docetaxel. L-irġiel iridu jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament u għal 4 xhur wara t-twaqqif tat-trattament 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. Bħal ma jiġri b'prodotti mediċinali ċitotossiċi oħrajn, docetaxel jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lin-nisa waqt it-tqala. Għalhekk, docetaxel m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief meta huwa ndikat mod ċar.

Treddigħ

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

Fertilità

Studji fl-annimali urew li docetaxel jista' jibdel il-fertilità maskili (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, l-irġiel li qed jiġu trattati b'docetaxel iridu jfittxu parir dwar konservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà għall-indikazzjonijiet kollha

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

- 1312 u 121 pazjent li ħadu 100 mg/m^2 u 75 mg/m^2 ta' docetaxel bħala sustanza waħedha, rispettivament.

- 258 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' doxorubicin.
- 406 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' cisplatin.
- 92 pazjent ittrattati b'docetaxel flimkien ma' trastuzumab.
- 255 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' capecitabine.
- 332 pazjent (TAX327) li ħadu docetaxel flimkien ma' prednisone jew prednisolone (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrapportati).
- 1276 pazjent (744 u 532 f'TAX 316 u GEICAM 9805 rispettivament) li ħadu docetaxel flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrapportati).
- 300 pazjent b'adenokarċinoma ta' l-istonku (221 pazjent fil-fażi III ta' l-istudju u 79 pazjent fil-fażi II), li ħadu docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrapportati).
- 174 u 251pazjent b'kanċer tar-ras u ta' l-għonq li ħadu docetaxel flimkien ma'cisplatin u 5-fluorouracil (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma rrapportati).
- 545 pazjent (studju STAMPEDE) li rċivew docetaxel flimkien ma' prednisone jew prednisolone u ADT.

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

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komunement irrapportati ta' docetaxel innifsu huma: newtropenija (li kienet riversibbli 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/mm^3) kien ta' 7 ijiem), anemija, alopeċja, tqalligħ, rimettar, stomatite, dijarea u astenja. Is severità tal-ġrajjiet avversi ta' docetaxel tista' tiżdied meta docetaxel jingħata flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra.

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

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

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

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

<u>Disturbi fis-sistema immuni</u>
Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ġeneralment ġraw fi żmien ftit minuti mill-bidu ta' l-infużjoni ta' docetaxel u li soltu kienu ħfief għal moderati. Is-sintomi l-aktar frekwentement rapportati kienu l-fwawar, raxx bil-ħakk jew mingħajru, nifs tqil, uġigħ tad-dahar, qtugħ ta' nifs u deni dovut għal mediċini, jew tkexix ta' bard. Reazzjonijiet qawwija kienu ikkaratteriżżati minn pressjoni baxxa u/jew spasmu tal-bronki bi qtugħ ta' nifs jew raxx/ħmura ġeneraliżżat(a) (ara sezzjoni 4.4).

<u>Disturbi fis-sistema nervuża</u>
L-iżvilupp ta'newrotossiċità periferika u severa jirrikjedi tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Effetti newro-sensorji ħfief għal dawk moderati huma ikkaratteriżżati minn parasteżija, disteżija jew l-uġigħ inkluż il-ħruq. Effetti fuq is–sistema nervuża li tikkontrolla l-movimenti huma prinċipalment ikkaratteriżżati minn dgħjufija.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda
Reazzjonijiet tal-ġilda riversibbli kienu innotati u kienu ġeneralment meqjusa bħala ħfief għal dawk moderati. Ir-reazzjonijiet kienu ikkaratteriżżati minn raxxijiet, li jinkludu msiemer fil- ġilda lokaliżżati 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-ħakk. l- imsiemer fil- ġilda x'aktarx tfaċċaw fi żmien ġimgħa wara l-infużjoni ta'docetaxel. Anqas spiss, sintomi qawwija bħal raxxijiet segwiti minn msiemer tal-ġilda li jitqaxxru kienu innotati li rarament wassal għal interruzjoni jew waqfien fit-trattament ta' docetaxel (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Mard sever tad-dwiefer huma ikkaratteriżżati minn ipo- jew iperpigmentazzjoni b'xi drabi uġigħ u onikoliżi.

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 nefħa u ħruġ ta' likwidu mill-vina.
Iz-żamm tal-fluwidu jinkludi ġrajjiet bħan-nefħa tal-periferiji u anqas komuni l-effużjoni tal-plewra., tal-perikardju, axxitekif ukoll żieda fil-piż. In-nefħa periferika x'aktarx tibda fl-estremitajiet t'isfel u tista' issir ġeneraliżżata 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 TAXOTERE 100 mg/m^2 bħala sustanza użata waħedha:

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet avversi komuni ħafna**	**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 newtropenija (G3/4: 4.6%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 76.4%); Anemija (G3/4: 8.9%); Newtropenija bid-deni	Trombożitopenija (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%); Disgewżja(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	Qtugħ ta' nifs (sever: 2.7%)		
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite (G3/4: 5.3%); Dijarea (G3/4: 4%); Tqalligħ (G3/4: 4%); Rimettar (G3/4: 3%)	Stitikezza (severa:0.2%); Uġigħ ta' żaqq (sever: 1%); emoraġija gastro-intestinali (severa: 0.3%)	Esofaġite (severa: 0.4%).

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avveris mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u tat-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja; Reazzjonijiet tal-ġilda (G3/4: 5.9%); Mard tad-dwiefer (sever: 2.6%)		
Disturbi muskolu-skeletrali,tal-*connective tissue*	Majalġja (severa: 1.4%)	Artralġja	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Żamm tal-fluwidu (sever: 6.5%) Astenja (severa: 11.2%); Uġigħ	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni; Uġigħ fis-sider, mhux dak tal-qalb (sever: 0.4%)	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubina fid-demm (< 5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (< 4%); G3/4 Żieda fl-AST (< 3%); G3/4 Żieda fl-ALT (< 2%)	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari fil-kanċer tas-sider għal TAXOTERE 100 mg/m^2 bħala sustanza użata waħedha

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika
Rari: ġrajjiet emorraġiċi assocjati ma' grad 3/4 ta' trombożitopenija

Disturbi fis-sistema nervuża
Data ta' riversibbiltà hija disponibbli f'35.3% tal-pazjenti li żviluppaw newrotossiċità wara t-trattament b'docetaxel waħdu f'doża ta' 100 mg/m^2. Il-ġrajjiet imsemmija kienu riversibbli waħedhom fi żmien 3 xhur.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda
Rari ħafna: każ wieħed ta' alopeċja mhux riversibbli fit-tmiem ta' l-istudju. 73% tar-reazzjonijiet tal-ġilda kienu riversibbli fi żmien 21 jum.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata
Id-doża medjana kumulattiva għall-waqfien tat-trattament kienet aktar minn 1,000 mg/m^2, u z-żmien medjan għar-riversibbilità taż-żamm tal-fluwidu kien ta' 16.4 ġimgħat (medda 0 sa 42 ġimgħat). Il-bidu taż-żamm moderat u sever ittardja (doża kumulattiva medjana: 818.9 mg/m^2) f'pazjenti li ħadu l-premedikazzjoni, meta mqabbel ma' dawk li ma ħadux il-premedikazzjoni (doża kumulattiva medjana: 489.7 mg/m^2). Madankollu, dan kien irrapportat f'xi pazjenti waqt il-korsijiet bikrija tat-terapija.

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi fil-kanċer tal-pulmun li mhux ta' ċelluli żgħar għal TAXOTERE 75 mg/m^2 bħala sustanza użata waħedha:

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

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet avversi komuni**	**Reazzjonijiet avversi mhux komuni**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 7.8%)		
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 91.7%); Anemija (G3/4: 9.4%); Newtropenija bid-deni; Trombożitopenija (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%)	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-qalb; Arritmija (mhux severa)	
Disturbi vaskulari			Pressjoni baxxa
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (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' taħt il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (sever: 0.4%); Reazzjoni tal-ġilda (mhux severa)		
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*		Majalġja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja (severa: 8.1%); Żamm tal-fluwidu (sever:1.2%); Uġigħ	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demm (< 2.5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (< 2.5%)	G3/4 Żieda fl-AST (< 1%); G3/4 Żieda fl-ALT (< 1%)

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 5.7%)		
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 51.5%); Anemija (G3/4: 6.9%); Trombożitopenija (G4: 0.5%)	Newtropenija bid-deni	
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva (G3/4: 2.5%)		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja		
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3: 3.7%); Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 2%)		
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 0.7%)	Insuffiċjenza tal-qalb

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa (G3/4: 0.7%)	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (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' taħt il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (sever: 0.7%); Reazzjoni tal-ġilda (G3/4: 0.2%)		
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*	Majalġja (severa: 0.5%)		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja (severa: 9.9%); Żamm tal-fluwidu (sever: 0.7%); Deni (G3/4: 1.2%)	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni; Uġigh	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demm (2.1%); G3/4 Żieda fl-ALT (1.3%)	G3/4 Żieda fl-AST (0.5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (0.3%)

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi Komuni
Disturbi tad-demm 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; Ugigħ ta' ras; Disgewżja; Ipoestesija	
Disturbi fl-għajnejn	Tidmigħ miżjud; Konġuntivite	
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-qalb
Disturbi vaskulari	Edima limfatika	
Disturbi repiratorji, toraċiċi u medjastinali	Fġir l-imnieħer; Uġigh fil farinġi u l-larinġi; Farinġite tal-parti nażali; Qtugħ ta' nifs; Sogħla; Tnixxija mill-imnieħer	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ; Dijarea; Rimettar; Stitikezza; Stomatite; Dispepsja; Uġigħ addominali	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja; Eritema; Raxx; Mard tad-dwiefer	
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*	Majalġja; Artralġja; Uġigħ fl-estremitajiet; Uġigħ fl-għadam; Uġigħ tad-dahar	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja; Edima periferika; Deni; Għejja; Infjammazzjoni tal-mukoża; Uġigħ; Mard bħall-influwenza; Uġigħ fis-sider; Riħ bid-deni	
Investigazzjonijiet	Żieda fil-piż	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari fil-kanċer tas-sider għal TAXOTERE 100 mg/m^2 flimkien ma' trastuzumab

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika
Komuni ħafna: Tossiċità ematoloġika żdiedet f'pazjenti li ħadu trastuzumab u docetaxel, meta mqabbla ma' docetaxel waħdu (32% grad 3/4 newtropenija kontra 22%, meta ntużaw il-kriterji NCI-CTC). Innota li din hija probabbli stima baxxa għax docetaxel waħdu f'doża ta'100 mg/m^2 hu magħruf li jġib in-newtropenija f'97%tal-pazjenti, 76% fi grad 4, meta ibbażata fuq in-nadir ta' l-għadd taċ-ċelluli fid-demm. L-inċidenza tan-newtropenija bid-deni/tan-newtropenija bis-sepsis kienet żdiedet ukoll f'pazjenti ittrattati b'Herceptin flimkien ma' docetaxel (23% kontra 17% għal pazjenti ittrattati b'docetaxel biss).

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

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Candidiasis orali(G3/4: < 1%)
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 63%); Anemija (G3/4: 10%)	Trombocitopenija (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; Uġigħ ta' ras (G3/4: < 1%); Newropatija periferika
Disturbi fl-għajnejn	Tidmigħ miżjud	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Uġigh fil-farinġi u l-larinġi (G3/4: 2%)	Qtugħ ta' nifs (G3/4: 1%); Sogħla (G3/4: < 1%); Fġir l-imnieħer (G3/4: < 1%)
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite (G3/4: 18%); Dijarea (G3/4: 14%); Tqalligħ (G3/4: 6%); Rimettar (G3/4: 4%); Stitikezza (G3/4: 1%); Uġigħ ta' żaqq (G3/4: 2%); Dispepsja	Uġigh fil-parti ta' fuq taż-żaqq; Ħalq 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%)

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
Disturbi muskolu-skeletral u tal-*connective tissue*	Majalġja (G3/4: 2%); Artralġja (G3/4: 1%)	Uġigħ fl-estremitajiet (G3/4: < 1%); Uġigħ 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%);	Letarġija; Uġigħ
Investigazzjonijiet		Tnaqqis fil-piż; G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demm (9%)

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 3.3%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 32%); Anemija (G3/4: 4.9%)	Trombożitopenija (G3/4: 0.6%); Newtropenija bid-deni
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3/4: 0.6%)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anorexja (G3/4: 0.6%)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 1.2%); Disgewzja (G3/4: 0%)	Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0%)
Disturbi fl-għajnejn		Tidmigħ miżjud (G3/4: 0.6%)
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-ventrikolu tax-xellug tal-qalb (G3/4: 0.3%)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Fġir l-imnieħer (G3/4: 0%); Dispneja (G3/4: 0.6%); Sogħla (G3/4: 0%)
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (G3/4: 2.4%); Dijarea (G3/4: 1.2%); Stomatite/Farinġite (G3/4: 0.9%); Rimettar (G3/4: 1.2%)	
Disturbi fil-ġilda u fitt-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (mhux sever)	Raxx esfoljattiv (G3/4: 0.3%)
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*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 miġbura f’tabella f’kanċer tal-prostata b’riskju ogħli avvanzat b’mod lokali jew metastatiku sensittiv għall-ormoni għal TAXOTERE 75 mg/m² flimkien ma’ prednisone jew prednisolone u ADT (studju STAMPEDE)

Klassijiet tas-sistemi u tal-organi ta’ MedDRA	**Reazzjonijiet avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet avversi komuni**
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3-4: 12 %) Anaemia Newtropenija bid-deni (G3-4: 15%)	
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3-4: 1%)
Disturbi fis-sistema endokrinarja		Dijabete (G3-4: 1%)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Anoreksja
Disturbi psikjatriċi	Insomnja (G3: 1%)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija sensorja periferali (≥G3: 2%)[a] Uġigħ ta’ ras	Sturdament
Disturbi fl-għajnejn		Vista mċajpra
Disturbi fil-qalb		Pressjoni baxxa (G3: 0%)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtugħ ta’ nifs (G3: 1%) Sogħla (G3: 0%) Infezzjoni fin-naħa ta’ fuq tal-apparat tan-nifs (G3: 1%)	Farinġite (G3: 0%)
Disturbi gastrointestinali	Dijarea (G3: 3%) Stomatite (G3: 0%) Stitikezza (G3: 0%) Nawsja (G3: 1%) Dispepsja Uġigħ fl-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 muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mijalġja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata	Letarġija (G3-4: 2%) Simtomi bħal tal-influwenza (G3: 0%) Astenja (G3: 0%) Żamma tal-fluwidu	Deni (G3: 1%) Kandidjasi fil-ħalq Ipokalċimja (G3: 0%) Ipofosfatimja (G3-4: 1%) Ipokalimja (G3: 0%)

[a] Mill-istudju GETUG AFU15

Lista f’forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi fil-kanċer tas-sider għat-terapija miżjuda b’TAXOTERE 75 mg/m² użat flimkien ma’ doxorubicin u cyclophosphamide f’pazjenti b’kanċer tas-

sider li nfirex fil-glandoli limfatiċi tas-sider (TAX 316) u li ma nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider (GEICAM 9805) – tagħrif miġbur

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet avversi komuni ħafna**	**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-demm u tas-sistema limfatika	Anemija (G3/4: 3%); Newtropenija (G3/4: 59.2%); Trombożitopenija (G3/4: 1.6%); Newtropenija bid-deni (G3/4: NA)		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3/4: 0.6%)	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 1.5%)		
Disturbi fis-sistema nervuża	Disgewżja (G3/4: 0.6%); Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: < 0.1%)	Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0%);	Sinkope (G3/4: 0%): Newrotossiċità (G3/4:0 %) Ħedla ta' ngħas (G3/4: 0%)
Disturbi fl-għajnejn	Konġuntivite (G3/4: < 0.1%)	Żieda fid-dmugħ (G3/4: < 0.1%)	
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 0.2%)	
Disturbi vaskulari	Vasodilatazzjoni (G3/4: 0.5%)	Pressjoni baxxa (G3/4: 0%); Flebite (G3/4: 0%);	Edima limfatika (G3/4: 0%)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Sogħla (G3/4: 0%)	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (G3/4: 5.0%); Stomatite (G3/4: 6.0%); Rimettar (G3/4: 4.2%); Dijarea (G3/4: 3.4%); Stitikezza (G3/4: 0.5%)	Ugigħ 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-skeletrali 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%)		

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Investigazzjonijiet		Żieda fil-piż (G3/4: 0 %); Tnaqqis fil-piż (G3/4: 0.2 %)	

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

Disturbi fis-sistema nervuża
Fl-istudju TAX316, in-newropatija periferika tas-sensazzjoni bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni f'84 pazjent (11.3%) fil-fergħa TAC u fi 15-il pazjent (2 %) fil-fergħa FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 8 snin), in-newropatija periferika tas-sensazzjoni ġiet 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 ġiet 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 konġestiva tal-qalb. Il-pazjenti kollha minbarra pazjent wieħed f'kull fergħa ġew iddijanjostikati b'insuffiċjenza konġestiva tal-qalb wara aktar minn 30 jum tal-perijodu tal-kura. Żewġ pazjenti fil-fergħa tat-TAC u 4 pazjenti fil-fergħa tal-FAC mietu kawża ta' insuffiċjenza tal-qalb.
Fl-istudju GEICAM 9805, 3 pazjenti (0.6 %) fil-fergħa ta' TAC u 3 pazjenti (0.6 %) fil-fergħa ta' FAC żviluppaw insuffiċjenza konġestiva tal-qalb (*congestive heart failure-CHF*) waqt il-perjodu ta' osservazzjoni. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) ebda pazjent ma kellu CHF fil-fergħa TAC u pazjent wieħed fil-fergħa ta' TAC miet kawża ta' kardjomijopatija mwessa' u ġie osservat li pazjent 1 (0.2 %) kien qed ibati minn CHF fil-fergħa FAC.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda
Fl-istudju TAX 316, alopeċja li ppersistit matul il-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament fit-tmiem tal-kimoterapija ġiet irrappurtata f'687 minn 744 pazjent fuq TAC (92.3 %) u 645 minn 736 pazjent (87.6 %) fuq FAC.
Fit-tmiem tal-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament (medjan proprju taż-żmien ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament ta' 8 snin)), l-alopeċja kienet għadha hemm f'29 pazjent fuq TAC (3.9 %) u f'16-il pazjent fuq FAC (2.2%).
Fl-istudju GEICAM 9805, alopeċja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u li ppersistiet waqt il-perjodu ta' osservazzjoni ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja f'49 pazjent (9.2 %) fil-fergħa ta' TAC u f'35 pazjent (6.7 %) fil-fergħa ta' FAC. Alopeċja marbuta mal-mediċina tal-istudju bdiet jew marret għall-agħar waqt il-perjodu ta' osservazzjoni fi 42 pazjent (7.9 %) fil-fergħa ta' TAC u 30 pazjent (5.8 %) fil-fergħa ta' FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) l-alopeċja ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja f'3 pazjenti (0.6 %) fil-fergħa ta' TAC u f'pazjent 1 (0.2 %) fil-fergħa ta' FAC.

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider
F'TAX316, l-amenorreja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u li baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet irrapportata f'202 minn 744 pazjent TAC (27.2 %) u f'125 minn 736 pazjent FAC (17.0 %). L-amenorreja ġiet osservata li kienet għadha hemm fl-aħħar

tal-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 8 snin) f'121 pazjent minn 744 pazjent TAC (16.3 %) u f'86 pazjent FAC (11.7 %).
Fl-istudju GEICAM 9805, l-amenorreja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u li baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja fi 18-il pazjent (3.4 %) fil-fergħa ta' TAC u f'5 pazjenti (1.0 %) fil-fergħa ta' FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) l- amenorreja ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja f'7 pazjenti (1.3 %) fil-fergħa ta' TAC u f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa ta' FAC.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata
Fl-istudju TAX316, l-edima periferika li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet osservata f'119 minn 744 pazjent fuq TAC (16%) u f'23 pazjent minn 736 pazjent fuq FAC (3.1 %). Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 8 snin), l-edima periferika kienet għada għaddejja f'19-il pazjent TAC (2.6%) u f'4 pazjenti (0.5%) fil-fergħa FAC.
Fl-istudju TAX316, il-limfoedima li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet irrapportata f'11 minn 744 pazjent fuq TAC (1.5%) u f'pazjent 1 minn 736 pazjent fuq FAC (0.1 %). Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 8 snin), limfoedima kienet osservata li kienet għada għaddejja f'6 pazjenti TAC (0.8%) u f'pazjent 1 (0.1%) fil-fergħa FAC.
Fl-istudju TAX316, l-astinja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet irrapportata f'236 minn 744 pazjent fuq TAC (31.7%) u f'180 minn 736 pazjent fuq FAC (24.5 %). Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 8 snin), l-astinja kienet osservata li kienet għada għaddejja f'29 pazjent TAC (3.9%) u f'16-il pazjent (2.2%) fil-fergħa FAC.
Fl-istudju GEICAM 9805, l-edima periferika li bdiet matul il-perijodu ta' trattament baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa TAC u f'2 pazjenti (0.4 %) fil-fergħa FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) ebda pazjent (0 %) fil-fergħa TAC ma kellu edima periferika u ġiet osservata li kienet għada għaddejja f'pazjent 1 (0.2 %) fil-fergħa FAC.
Limfoedima li bdiet matul il-perijodu ta' trattament baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni f'5 pazjenti (0.9 %) fil-fergħa TAC u f'2 pazjenti (0.4 %) fil-fergħa FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni, il-limfoedima kienet osservata li kienet għada għaddejja f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa TAC u f'pazjent 1 (0.2 %) fil-fergħa FAC.
L-astinja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u ippersistiet waqt il-perjodu ta' osservazzjoni ġiet 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-aħħar 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 ġiet irrappurtata f'3 minn 744 pazjent fuq TAC (0.4 %) u f'1 minn 736 pazjent fuq FAC (0.1 %). Pazjent 1 fuq TAC (0.1 %) u pazjent 1 fuq FAC 90.1 %) mietu minħabba AML matul il-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 8 snin). Is-sindrome majilodisplastik ġie rrappurtat f'2 minn 744 pazjenti fuq TAC (0.3 %) u f'1 minn 736 pazjent fuq FAC (0.1 %).
Wara 10 snin ta' osservazzjoni fl-istudju GEICAM 9805, lewkimja akuta seħħet f'pazjent 1 minn 532 pazjent (0.2 %) fil-fergħa TAC. Ebda każ ma ġie rrapportat f'pazjenti fil-fergħa FAC. Fiż-żewġ gruppi ta' kura, ebda pazjent ma ġie ddijanjostikat bis-sindrome majilodisplastik.

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

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

	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 TAXOTERE 75 mg/m² użat flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet Avversi komuni**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni assoċjata man-newtropenija; Infezzjoni (G3/4: 11.7%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Anemija (G3/4: 20.9%); Newtropenija (G3/4: 83.2%); Trombożitopenija (G3/4: 8.8%); Newtropenija bid-deni	
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva (G3/4: 1.7)	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 11.7%)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 8.7%)	Sturdament (G3/4: 2.3%); Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 1.3%)
Disturbi fl-għajnejn		Tidmigħ miżjud (G3/4: 0%)
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Nuqqas ta' smigħ (G3/4: 0%)
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 1.0%).
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea (G3/4: 19.7%); Tqalligħ (G3/4: 16%); Stomatite (G3/4: 23.7%); Rimettar (G3/4: 14.3%)	Stitikezza (G3/4: 1.0 %); Ugigħ gastro-intestinali (G3/4: 1.0%); Esofaġite/disfaġja/odinofaġja (G3/4: 0.7%)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja (G3/4: 4.0%)	Raxx bil-ħakk (G3/4: 0.7%); Mard tad-dwiefer (G3/4: 0.7%); Esfoljazzjoni tal-ġilda (G3/4: 0%)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letarġija (G3/4: 19.0%); Deni (G3/4: 2.3%); Żamm tal-fluwidu (sever/li jpoġġi l-ħajja f'periklu: 1%)	

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

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

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

- Kimoterapija Induttiva sefgwita bi radjuterapija (TAX323)

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet Avversi komuni**	**Reazzjonijiet Avversi mhux komuni**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4:6.3%); Infezzjoni bin-newtropenija		
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluži ċesti u polipi)		Uġigħ tal-kanċer (G3/4: 0.6%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 76.3%) Anemija (G3/4: 9.2%); Trombożitopenija (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-għajnejn		Tidmigħ miżjud Konġuntivite	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Nuqqas ta' smigħ	
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%)	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (G3/4:0.6%) Stomatite (G3/4:4.0%) Dijarea (G3/4:2.9%) Rimettar (G3/4:0.6%)	Stitikezza; Esofaġite/disfaġja/ odinofaġja (G3/4:0.6%); Uġigħ addominali; Dispepsja; Emoraġija gastrointestinali (G3/4:0.6%);	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja (G3/4:10.9%)	Raxx bil-ħakk; Ġilda xotta; Ġilda esfoljattiva (G3/4:0.6%)	
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*		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 ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 3.6%);	Infezzjoni bin-newtropenija	
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Uġigh tal-kanċer (G3/4: 1.2%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 83.5%); Anemija (G3/4: 12.4%); Trombożitopenija (G3/4: 4.0%) Newtropenija bid-deni		
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 12.0%)		

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Disgewżja /Parosmja (G3/4: 0.4%); Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 1.2%)	Sturdament (G3/4: 2.0%) Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0.4%);	
Disturbi fl-għajnejn		Tidmigħ miżjud;	Konġuntivite
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Nuqqas ta' smigħ (G3/4: 1.2%);		
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 2.0%)	Mard iskemiku tal-mijokardju
Disturbi vaskulari			Disturbi fil-vini
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (G3/4: 13.9%); Stomatite (G3/4: 20.7%); Rimettar (G3/4: 8.4%) Dijarea (G3/4: 6.8%); Esofaġite/disfaġja/ odinofaġja (G3/4: 12.0%); Stitikezza (G3/4: 0.4%);	Dispepsja (G3/4: 0.8%); Ugigħ gastro-intestinali (G3/4: 1.2%); Emoraġija gastrointestinali (G3/4: 0.4%)	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja (G3/4: 4.0%); Raxx bil-ħakk;	Ġilda xotta; Deskwamazzjoni tal-ġilda	
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*		Majalġja (G3/4: 0.4%)	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letarġija (G3/4: 4.0%); Deni (G3/4: 3.6%); Żamm tal-fluwidu (G3/4: 1.2%); Edima (G3/4: 1.2%)		
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-piż		Żieda fil-piż

L-esperjenza wara li tpoġġa fis-suq

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

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika
Trażżin tal-mudullun u reazzjonijiet avversi oħra ematoloġiċi kienu irrapportati. Koagulazzjoni intrvasculari mifruxa (DIC), spiss assoċjata ma' sepsis u insuffiċjenza ta' organi multipli, kienet irrapportata.

Disturbi fis-sistema immuni
Xi każijiet ta' xokk anafilattiku, x'imdaqqiet fatali, kienu irrapportati.
Ġew irrapportati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (frekwenza mhux magħrufa) b'docetaxel f'pazjenti li qabel kellhom reazzjonijiet ta' sensittività 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'imdaqqiet waqt l-infużjoni tal-prodott mediċinali.

Disturbi fl-għajnejn
Każijiet rari ħafna ta' disturbi viżivi li jgħaddu (leħħiet, dawl ileħħ u skotomata) li tipikament ġraw waqt l-infużjoni tal-prodott mediċinali, u assoċjati flimkien ma' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, kienu irrapportati. Dawn kienu riversibbli hekk kif twaqqfet l-infużjoni. Każijiet rari ta' tidmigħ b'konġuntivite jew mingħajrha, bħal każijiet ta' mblokkar tal-pajp tad-dmugħ, li jqattar fl-imnieħer, u b'hekk irriżulta f'tidmigħ eċċessiv, kienu rarament irrapportati. Ġew irrappurtati każijiet ta' edima makulari ċistojde (CMO) f'pazjenti kkurati b'docetaxel.

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika
Każijiet rari ta' effetti tossiċi fuq il-widna, nuqqas u/jew telf tas-smigħ kienu irrapportati.

Disturbi fil-qalb
Każijiet rari ta' infart mijokardijaku kienu irrapportati.
Ġiet irrapportata arritmija ventrikulari inkluż takikardija ventrikulari (frekwenza mhux magħrufa) ,xi kultant fatali, f'pazjenti ttrattati b'docetaxel f'skedi ta' dożaġġi li fihom taħlita ta' doxorubicin, 5-fluorouracil u/ jew cyclophosphamide.

Disturbi vaskulari
Ġrajjiet tromboemboliċi kienu rarament irrapportati.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali
Sindromu ta' distress respiratorju akut u każijiet ta' pnewmonite/pnewmonja interstizjali, mard interstizjali tal-pulmun, fibroži tal-pulmun u insuffiċjenza respiratorja , xi kultant fatali, kienu rarament irrapportati. Każijiet rari ta' pnewmonite dovut għar-radjazzjoni ġew irrapportati f'pazjenti li fl-istess ħin kienu qed jirċievu r-radjuterapija.

Disturbi gastro-intestinali
Ġew irrapportati każijiet rari ta' enterokolite, inkluż kolite, kolite iskemika u enterokolite newtropenika li jistgħu jirriżultaw fatali (frekwenza mhux magħrufa).
Ġew irrapportati okkorrenzi rari ta' deidrazzjoni bħala konsegwenza ta' ġrajjiet 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 Pustulloži Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) kienu ġew irrapportati b'docetaxel.

B'docetaxel, ġew irrapportati tibdil tat-tip sklerodermali, ħafna drabi wara limfedima periferali. Ġew irrapportati każijiet ta' alopeċja permanenti (frekwenza mhux magħrufa).

Disturbi fil-kliewi 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.

Disturibi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata
Recall phenomena tar-radjazzjoni kienu rarament irrapportati.
Reazzjoni f'sit tal-injezzjoni ta' titqiba preċedenti (terġa' sseħħ reazzjoni f'sit ta' estravażjoni preċedenti wara l-għoti ta' docetaxel f'sit differenti) ġiet osservata f'sit ta' estravażjoni preċedenti (frekwenza mhux magħrufa).
Iż-żamm tal-fluwidu ma kienx akkompanjat ma' ġrajjiet akuti ta' oliguria jew pressjoni baxxa tad-demm. Id-deidrazzjoni u l-edima pulmonari kienu rarament irrapportati.

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni
Ġew irrapportati każijiet ta' żbilanċ fl-elettroliti. Ġew irrappurtati każijiet ta' iponatrimja, l-aktar assoċjati b'deidratazzjoni, rimettar u pulmonite. Ġew osservati ipokalimja, ipomanjesimja u ipokalċimja, ħafna 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-skeletriku
Mijosite ġiet irrapportata b'docetaxel (frekwenza mhux magħrufa).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati
Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 jirrappurtaw 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 speċjaliżżat u l-funzjoni ta' l-organi vitali għandha tkun immoniterjata. F'każijiet ta' dożaġġ eċċessiv, il-ġrajjiet avversi jistgħu jiġu mistennija li jmorru għall-agħar. Il-kumplikazzjonijiet primarji u antiċipati ta' doża eċċessiva jikkonsistu f'trażżin tal- mudullun ta' l-għadam, newrotossiċità periferika u infjammazjoni tal-mukoża. Il-pazjenti għandhom jingħataw il-G-CSF terapewtikament mill-aktar fis possibbli wara li tkun skoperta li ngħatat doża eċċessiva. Miżuri oħra sintomatiċi u xierqa għandhom jittieħdu, skont kif inhu meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmako-terapewtika: 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 jħarbat 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 klonoġeniċi 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'attivita fuq it-tumuri esperimentali, kontra tumuri mlaqqmin u avvanzati derivati mill-ġrieden u mill-bnedmin.

Effikaċja klinika u sigurtà

Il-kanċer tas-sider

TAXOTERE użat flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide: terapija miżjuda

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

Id-data minn studju f'ċentri multipli, fejn kemm il-pazjenti kif ukoll l-investigaturi kienu jafu x'mediċini qed jintużaw, u l-pazjenti tqassmu mingħajr għażla, isaħħu l-użu ta' docetaxel għat-trattament miżjud f'pazjenti li għandhom kanċer tas-sider li nfirex fil-glandoli limfatiċi u li huwa operabbli b'KPS ta' ≥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 newtropenija komplikata (newtropenija bid-deni, newtropenija fit-tul jew infezzjoni). Il-pazjenti fil-fergħa TAC irċevew profilassi bl-antibijotiku ciprofloxacin 500 mg oralment, darbtejn kuljum, ghal 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-radjuterapija miżjuda kienet preskritta skont il-prattiċi awtorevoli fiċ-ċentri li ipparteċipaw fl-istudji u dan ingħata lil 69% tal-pazjenti li ħadu TAC u 72% tal-pazjenti li ħadu FAC. Saru żewġ analisi temporanji u analisi finali waħda. L-ewwel analisi temporanja ġiet 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' viżti ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament (sakemm ma kellhomx ġrajja DFS jew ma marrux aktar għall-viżti ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament). Is-sopravivenza mingħajr mard (DFS) kienet il-punt tal-waqfien ewlieni tal-effikaċja u s-sopravivenza totali (OS) kienet il punt tal-waqfien sekondarju tal-effikaċja.

L-analisi finali saret b'perijodu ta' osservazzjoni medjan attwali ta' 96 xahar. Is-sopravivenza ikkaratteriżżata minn nuqqas tal-marda kienet b'mod sinifikattiv itwal fil-fergħa TAC meta kienet imqabbla mal-fergħa FAC. L-inċidenza tar-rikaduta hekk kif għaddew 10 snin tnaqqas fil-pazjenti li rċevew TAC meta mqabbel ma' dawk li rċevew FAC (39% kontra 45%, rispettivament) li tfisser riskju assolut imnaqqas b'6% (p = 0.0043). Sopravivenza totali wara 10 snin kienet kibret b'mod sinifikattiv b'TAC meta mqabbla ma' FAC (76% kontra 69% rispetivament) 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 analiżżati:

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

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

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

Tagħrif minn studju li sar f’ċentri multipli, fejn kemm il-pazjenti kif ukoll l-investigaturi kienu jafu x’mediċini qed jintużaw u fejn il-pazjenti tqassmu b’mod arbitrarju, isaħħah l-użu ta’ TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m^2 mogħti siegħa wara doxorubicin 50 mg/m^2 u cyclophosphamide 500 mg/m^2 (539 pazjent fil-fergħa tat-TAC), jew doxorubicin 50 mg/m^2 segwit minn fluorouracil 500 mg/m^2 u cyclosphosphamide 500 mg/m^2 (521 pazjent fil-fergħa tal-FAC), bħala kura miżjuda f’pazjenti b’kanċer operabbli fis-sider li ma nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider u li għandhom riskju għoli ta’ rikaduta skont il-kriterji St.Gallen tal-1998 (daqs tat-tumur >2 cm u/jew RE u RP negattivi u/jew grad għoli istoloġiku/nukleari (grad 2 sa 3) u /jew età <35 years). Iż-żewġ skedi ta’ dożaġġ ġew mogħtija darba kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli. TAXOTERE ġie mogħti bħala infużjoni ta’ siegħa, il-prodotti mediċinali kollha l-oħra ġew mogħtija minn ġol-vini fil-jum 1 kull tliet ġimgħat. Il-prevenzjoni primarja permezz ta’G-CSF ġiet magħmula obbligatorja fil-fergħa tat-TAC wara li b’mod arbitrarju ġew magħżula 230 pazjent. L-inċidenza ta’ newtropenja ta’ Grad 4, newtropenja bid-deni u infezzjoni newtropenika naqset fil-pazjenti li rċevew 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+ irċevew tamoxifen 20 mg darba kuljum għal 5 snin. Ġiet miżjuda t-terapija ta’ radjazzjoni skont il-linji gwida li kien hemm fl-istituzzjonijiet li ħadu parti fl-istudju u ġiet mogħtija lis-57.3% tal-pazjenti li rċevew it-TAC u lill-51.2% tal-pazjenti li rċevew il-FAC.

Saret analiżi waħda primarja u analiżi waħda aġġornata. L-analiżi primarja saret meta l-pazjenti kollha kienu ġew osservati għal aktar minn 5 snin (medjan taż-żmien ta’ osservazzjoni ta’ 77 xahar). L-analiżi aġġornata saret meta l-pazjenti kollha waslu sal-vista ta’ 10 snin (medjan taż-żmien ta’ osservazzjoni ta’ 10 snin u 5 xhur) (ħlief jekk kellhom każ ta’ DFS jew ma kinux baqgħu imorru għall-osservazzjoni). Sopravivenza ħielsa 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 ħielsa 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’ dawk 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 dawk 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 fergħat 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-fergħa ta' TAC u 91.4 % fil-fergħa ta' FAC, fil-punt tat-8 sena ta' osservazzjoni, u 91.3 % fil-fergħa ta' TAC u 89 % fil-fergħa ta' FAC, fil-punt tal-10 sena ta' osservazzjoni.

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

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

Analiżi ta' Gruppi Sekondarji-Studju ta' Terapija Miżjuda f'Pazjenti b'Kanċer tas-Sider li ma nfirixx fil-Glandoli Limfatiċi
(Analiżi Intenzjoni-biex-Tikkura)

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

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

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

	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 cyclophospamide
CI = confidence interval; RE = riċettur tal-estroġenu
RP = riċettur tal-proġesteron
[a] RE/RP-negattiv jew Grad 3 jew daqs tat-tumur >5 cm

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

Saru żewġ studji fil-fażi III, t'għamla komparattiva u magħmula mingħajr għażla, fejn kien hemm total ta' 326 suġġetti fejn it-trattament oriġinali kien b'sustanzi ċitotossiċi 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/m^2 kull 3 ġimgħat.

F'dawk il-pazjenti li kienu ħadu l-kors bis-sustanza alkylating, li falla, docetaxel kien imqabbel ma' doxorubicin (75 mg/m^2 kull 3 ġimgħat). Mingħajr m'affettwa iż-żmien totali tas-sopravivenza (għal docetaxel 15-il xahar kontragħal doxorubicin 14-il xahar, p = 0.38), jew iż-zmien sakemm javvanza t-tumur (b'docetaxel 27 ġimgħa kontra li d-doxorubicina kien ta' 23 ġimgħa, p = 0.54), docetaxel wera rata ta' rispons aktar għolja (52% kontra 37%, p = 0.01) u qassar iż-żmien għar-rispons (12-il ġimgħa vs 23 ġimgħa, p = 0.007). Tliet pazjenti fuq docetaxel (2%) ma komplewx il-kura minħabba żamm ta' fluwidu, waqt li 15-il pazjent fuq id-doxorubicin (9%) waqfu l-kura minħabba tossiċità kardijaka (tliet każijiet fatali ta' insuffiċenza konġestiva 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/m^2 kull 6 ġimgħat u 6 mg/m^2 kull 3 ġimgħat). Docetaxel żied 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' pacilitaxel fit-trattament ta' kanċer tas-sider avvanzat, f'pazjenti li t-terapija preċedenti kellha tinkludi xi anthracycline. It-total ta' 449 pazjenti kienu mqassma, mingħajr għażla, biex jirċievu jew docetaxel 100 mg/m^2 li tingħata bħala infużjoni tul siegha, jew paclitaxel 175 mg/m^2 bħala infużjoni tul ta' 3 sigħat. Il-pazjenti fiż-żewġ gruppi ngħataw il-mediċini kull 3 ġimghat.

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 ghall-avvanz (24.6 ġimgħat kontra 15.6 ġimgħat; p < 0.01) u ż-zmien medjan ta' kemm għexu (15.3 xhur kontra 12.7 xhur; p = 0.03).
Aktar ġrajjiet avversi ta' grad 3/4 kienu innotati b'docetaxel bħala monoterapija (55.4%) meta mqabbel ma' paclitaxel (23%).

TAXOTERE użat flimkien ma' doxorubicin

Studju wieħed kbir fil-fażi III, li sar mingħajr għażla, involva 429 pazjent b'mard metastatiku li ma kienux ittrattati preċedentement. Dawn ingħataw doxorubicin (50 mg/m^2) flimkien ma' docetaxel (75 mg/m^2) (il-fergħa AT) kontra doxorubicin (60 mg/m^2) flimkien ma' cyclophosphamide (600 mg/m^2) (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 ogħla 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 ogħla ta' newtropenija severa (90% kontra 68.6%), newtropenija bid-deni (33.3% kontra 10%), infezzjoni (8% kontra 2.4%), dijareja (7.5% kontra 1.4%), astenja (8.5% kontra 2.4%) u uġigħ (2.8% kontra 0%), mill-fergħa AC. Minn naħa l-oħra, il-fergħa AC uriet inċidenza ogħla ta' anemija severa (15.8% kontra 8.5%) mill-fergħa AT, kif ukoll inċidenza ogħla ta' tossiċita severa kardijaka: insuffiċenza konġestiva tal-qalb (3.8% kontra 2.8%), ir-rata assoluta tal-LVEF tnaqqset ≥ 20% (13.1% kontra 6.1%), ir-rata assoluta tal-LVEF tnaqqset ≥ 30% (6.2% kontra1.1%). Imwiet minn kawża tossika ġraw f'pazjent wieħed fil-fergħa AT (insuffiċjenza konġestiva tal-qalb) u f'4 pazjenti fil-fergħa AC (1 dovut għal xokk settiku u 3 minħabba insuffiċenza konġestiva tal-qalb).
Fiż-żewġ friegħi, il-kwalità tal-ħajja imkejjla mil-kwestjonarju tal-EORTC, kienet komparabbli u stabbli waqt it-trattament u l-visti sussegwenti.

TAXOTERE użat flimkien ma' trastuzumab

Docetaxel użat flimkien ma' trastuzumab kien studjat fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, liema tumuri kienu jipproduċu HER 2, u li precedentement ma rċevewx il-kimoterapija għal mard metastatiku. Mija sitta u tmenin (186) pazjent kienu mqassma mingħajr għażla biex jieħdu docetaxel (100 mg/m^2) 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 pivitali kien l-immuno-kimika fil-ħistoloġija (IHC). Minoranza ta' pazjenti kienu ittestjati bl-użu ta' *fluorescence in-situ hybridization* (FISH). F'dan l-istudju, 87% tal-pazjenti kellhom mard li kien IHC 3+, u 95% tal-pazjenti li dahlu fl-istudju kellhom mard li kien IHC 3+ u/jew FISH pożittiv. Ir-riżultati ta' effikaċja huma mogħtija fil-qosor fit-tabella murija hawn taħt:

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

Medjan ta' sopravivenza (xhur) (95% CI)	30.5[2] (26.8-ne)	22.1[2] (17.6-28.9)

TTP=iż-żmien għal progressjoni; "ne" jindika li ma setax ikun stmat jew li ma kienx għadu milħuq
[1]Sett sħiħ ta' l-analiżi (bit-tir ta' fejqan)
[2]Is-sopravivenza medjana u stmata

TAXOTERE użat flimkien ma' capecitabine

It-data minn studju wieħed f'ċentru multipli fil-fażi III, ta' studju kliniku, u li sar mingħajr għażla u li kien ikkontrollat, issostni l-użu ta' docetaxel flimkien ma' capecitabine għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat lokalment jew dak metastatiku, wara li falliet il-kimoterapija ċitotossika, inkluża anthracycline. F'dan l-istudju, 255 pazjent kienu mqassmin, mingħajr għażla, għall-kura b'docetaxel (75 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fuq perijodu ta' siegħa, kull 3 ġimgħat) u capecitabine (1250 mg/m^2 darbtejn kuljum għal ġimgħatejn, segwit b'perijodu ta' waqfien għal ġimgħa). 256 pazjent kienu mqassmin, mingħajr għażla, għall-kura b'docetaxel biss (100 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' siegħa kull 3 ġimgħat). Is-sopravivenza kienet superjuri tal-fergħa fliemkien bit-trattament ta' docetaxel + capecitabine flimkien (p = 0.0126). Is-sopravivenza medjana kienet ta' 442 jum (docetaxel + capecitabine) kontra 352 jum (docetaxel waħdu). Ir-rati totali u oġġettivi ta' rispons fil-popolazzjoni mqassma mingħajr għażla (kif stmat mill-investigatur) kienu 41.6% (docetaxel + capecitabine) kontra 29.7% (docetaxel waħdu); p = 0.0058. Iż-żmien biex jintlaħaq il-mard progressiv kien superjuri bid-docetaxel u capecitabine flimkien (p < 0.0001).
It-tul ta' żmien medjan għal progressjoni kien ta' 186 jiem (docetaxel + capecitabine) kontra ta' 128 jiem (b'docetaxel biss).

<u>*Kanċer tal-pulmun li mhux ikkaratterizzat b'ċelluli żgħar*</u>

Pazjenti ittrattati preċedentement bil-kimoterapija u bir-radjuterapija jew mingħajrha

F'studju fil-fażi III, f'pazjenti ttrattati preċedentement, 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/m^2 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-uġigħ (p <0.01), sustanzi ghall-ugigħ 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/m^2, komparat ma dawk fuq l-AKS.

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

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

Fl-istudju fil-fażi III, 1218-il pazjent li kellhom tumur li ma jistax jitneħħa kiruġikament, kategorija IIIB jew IV NSCLC, b'KPS ta' 70% jew akbar, u li ma rċevewx kimoterapija preċedenti għal din il-kundizzjoni, kienu mqassmin, mingħajr għażla, jew fi ġrupp li ħa it-docetaxel (T) f'doża ta' 75 mg/m^2 bħala infużjoni tul siegħa, segwita immedjatament b'cisplatin (Sis) 75 mg/m^2 li ngħata fuq perjodu ta' bejn 30 sa 60 minuta kull 3 ġimgħat (TCis), jew docetaxel 75 mg/m^2 bħala infużjoni fil vini f'tul ta' siegħa, flimkien ma' carboplatin (AUC 6 mg/ml.minuta) li ngħata f'30 sa 60 minuta kull 3 ġimgħat, jew vinorelbine (V) 25 mg/m^2, mogħti tul 6 sa 10 minuti fil-jiem 1, 8, 15 u 22, segwit b'cisplatin 100 mg/m^2 li ngħata 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	Analiżi statistika
Sopravivenza totali (L-aħħar stadju primarju tal-proċess):			
Sopravivenza medjana (xhur)	11.3	10.1	Riskju Proporzjonali: 1.122 [97.2% CI: 0.937; 1.342]*
Sopravivenza ta' Sena (%)	46	41	Differenza fit-Trattament: 5.4% [95% CI: -1.1; 12.0]
Sopravivenza ta' Sentejn (%)	21	14	Differenza fit-Trattament: 6.2% [95% CI: 0.2; 12.3]
Il-ħin medjan għall-progressjoni (ġimgħat):	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-uġigħ, 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-riżultati 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 reżistenti 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 reżistenti għall-kastrazzjoni kienu studjati f'ċentri multipli, mingħajr għażla tal-pazjenti, fl-istudju fażi III (TAX 327). Total ta' 1006 pazjenti b'KPS ≥ 60 kienu mqassma mingħajr għażla fi gruppi ta' trattament kif deskritt hawn taħt:

- Docetaxel 75 mg/m^2 kull 3 ġimgħat għal 10 ċikli.
- Docetaxel 30 mg/m^2 li ngħata kull ġimgħa, għall-ewwel 5 ġimgħat, f'ċiklitwil ta' 6 ġimghat, mogħti għal 5 ċikli.
- Mitoxantrone 12 mg/m^2 mogħti kull 3 ġimghat għal 10 ċikli.

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

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

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

†*Stratified log rank test*
**Threshold for statistical significance=0.0175*
***PSA: Prostate-Specific Antigen*

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

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

Kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv għall-ormon

Studju STAMPEDE

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

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

L-iskeda ta' docetaxel ġiet 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 irċevew kura standard waħidha.

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

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

L-effikaċja ta’ docetaxel flimkien ma’ prednisone jew prednisolone u kura standard fit-trattament ta’ pazjenti b’kanċer tal-prostata metastatiku 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) ***95% CI***	62 51-73	43 40-48
Adjusted hazard ratio 95% CI p-value[a]	0.76 (0.62-0.92) 0.005	
Sopravivenza mingħajr ebda inċident[b] 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 u aġġustat għal kull fattur ta’ klassifikazzjoni (ħlief terapija ormonali miċ-ċentru u ppjanat) u kklassifikat skont il-perjodu ta’ prova

[b] Sopravivenza mingħajr ebda inċident: iż-żmien mill-għażla b’mod arbitraju sal-ewwel evidenza ta’ mill-inqas wieħed 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-skeletru jew mewt mill-kanċer tal-prostata.

Studju CHAARTED

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

- ADT + docetaxel 75 mg/m² mogħti fil-bidu ta’ ADT, amministrat kull 3 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’ docetaxel kontra l-fergħa ta’ kontroll huma mqassra fit-tabella li ġejja:

L-effikaċja ta' docetaxel u ADT fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv 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	--
Rispons ta' PSA ** wara 6 xhur – N(%)	127 (32.0)	77 (19.6)
p-value[a]*	<0.0001	--
Rispons ta' PSA ** wara 12-il xahar – N(%)	110 (27.7)	66 (16.8)
p-value[a]*	<0.0001	--
Żmien sa kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni[b]		
Medjan (xhur)	20.2	11.7
95% CI	(17.2-23.6)	(10.8-14.7)
Adjusted hazard ratio	0.61	--
95% CI	(0.51-0.72)	--
p-value[a]*	<0.0001	--
Żmien sa progressjoni klinika[c]		
Medjan (xhur)	33.0	19.8
95% CI	(27.3-41.2)	(17.9-22.8)
Adjusted hazard ratio	0.61	--
95% CI	(0.50-0.75)	--
p-value[a]*	<0.0001	--

[a] Żmien sakemm iseħħ 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-Antiġen Speċifiku għall-Prostata: PSA level <0.2 ng/mL ittestjat f'żewġ okkażjonijiet konsekuttivi mill-inqas 4 ġimgħat il-bogħod minn xulxin.

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

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

Adenokarċinoma ta' l-istonku

Studju f'ċentri multipli fejn kemm l-investigatur kif ukoll il-pazjent kienu jafu x'mediċini kienu qed jintużaw, u li il-pazjenti tqassmu f'gruppi 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/m^2 fl-ewwel jum) flimkien ma' cisplatin (C) (75 mg/m^2 fl-ewwel jum) u 5-fluorouracil (F) (750 mg/m^2 kuljum għal 5 ijiem), jew cisplatin (100 mg/m^2 fl-ewwel jum) u 5-fluorouracil (1000 mg/m^2 kuljum għal 5 ijiem). It-tul ta' ċiklu ta' trattament kien ta' 3 ġimgħat fil-fergħa TCF u 4 ġimgħat għal fergħa CF. In-numru medjan ta' ċikli li ngħataw lil kull pazjent kien ta' 6 (b'medda ta' 1-16) għall-fergħa TCF, meta mqabbel ma' 4 (b'medda ta' 1-12) għall-fergħa CF. Iż-żmien li ħa t-tumur biex avvanza (TTP) kien l-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 taħt fit-tabella li tmiss:

L-Effikaċja ta' docetaxel fit-trattament ta' pazjenti b'adenokarċinoma 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) *p-value	1.473 (1.189-1.825) 0.0004	
Sopravivenza medjana (xhur) (95%CI) Estimu ta sentejn (%)	9.2 (8.38-10.58) 18.4	8.6 (7.16-9.46) 8.8
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI) *p-value	1.293 (1.041-1.606) 0.0201	
Ir-rata totali ta' rispons (CR+PR) (%) p-value	36.7 0.0106	25.4
Mard progressiv bħala l-aħjar rispons totali (%)	16.7	25.9

*Unstratified logrank test

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

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

Il-kwalità sħiħa tal-ħajja (QoL) u r-riżultati tal-benefiċċju kliniku konsistentement indikaw titjib favur il-fergħa ta' TCF. Il-pazjenti ittrattati b'TCF kellhom żmien itwal biex jaslu għal-deterjorament definittiv ta' 5% ta' l-istat globali ta' saħħa fil-kwestjonarju QLQ-C30 (p = 0.0121) u żmien itwal biex jeħżienu 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 faża III ta' studju magħmul minn ċentri multipli, fejn kemm l-investigatur kif ukoll il-pazjent kienu jafu x'mediċini qed jintużaw, u fejn il-pazjenti tqassmu mingħajr għażla (TAX323). F'dan l-istudju, 358 pazjent li kellhom SCCHN

inoperabbli u lokalment avvanzat u b'performance status ta' WHO ta' 0 jew 1, tqassmu lil waħda miż-żewġ frieġhi tat-trattament mingħajr għażla. Pazjenti tal-fergħa ta' docetaxel ingħataw docetaxel (T) 75 mg/m^2, segwit minn cisplatin (P) 75 mg/m^2, segwit minn 5-fluorouracil (F) 750 mg/m^2 kuljum bħala infużjoni kontinwa għal 5 ijiem. Din is-sistema ta' kura ingħatat kull tliet ġimgħat għal 4 ċikli fil-każ li, ta' l-anqas, rispons ċkejken kien ikun osservat wara żewġ ċikli (≥ 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/m^2 segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 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 (≥ 25% tnaqqis fid-daqs tat-tumur permezz ta' kejl f'żewġ dimensjonijiet). Fit-tmiem tal-kimoterapija, b'intervall minimu ta' 4 ġimgħat u intervall massimu ta' 7 ġimgħat, il-pazjenti fejn it-tumur m'avvanzax, ingħataw ir-radjuterapija (RT), skont il-gwidi stabbiliti, għal 7 ġimgħat (PF/RT). It-terapija lokoreġjonali bir-radjazzjoni kienet mogħtija jew permezz ta' sistemi ta' frazzjoni konvenzjonali (1.8 Gy - 2.0 Gy darba kuljum, 5 ijiem fil-ġimgħa sa doża totali ta' 66 to 70 Gy), jew bħala terapija ta' radjazzjoni mgħaġġla/iperfrazzjonata (darbtejn kuljum, b'intervall minimu ta' interfraction ta' 6 sigħat, 5 ijiem fil-ġimgħa). Total ta' 70 Gy kien irrakkomandat għal sistemi ta' trattamenti mgħaġġla u 74 Gy għal skemi iperfrazzjonati. It-tneħħija kirurġika tat-tumur kienet permessa wara l-kimoterapija, qabel jew wara r-radjuterapija. Il-pazjenti tal-fergħa ta' TPF irċevew il-profilassi bl-antibijotiċi permezz ta' ciprofloxacin 500 mg oralment darbtejn kuljum għal 10 ijiem, mibdi fil-hames jum ta' kull ċiklu, jew l-ekwivalenti. L-aħħar stadju primarju tal-proċess f'dan l-istudju, is-sopravivenza mingħajr l-avvanz (PFS), kien b'mod sinifikattiv itwal tal-fergħa ta' TPF, meta mqabbel mal-grupp ta' PF, p = 0.0042 (PFS medjan: 11.4 kontra 8.3 xhur, rispettivament) b'tul ta' żmien sħiħ u medjan ta' osservazzjoni wara l-kura ta' 33.7 xhur. Is-sopravivenza totali u medjana kienet anke b'mod sinifikattiv itwal fil-każ tal-grupp TPF, meta mqabbel ma' dak tal-fergħa PF (OS medjan: 18.6 kontra 14.5 xhur, rispettivament), b'tnaqqis tar-riskju ta' mortalità b'28%, p = 0.0128. Ir-riżultati ta' l-effikaċja huma murija fit-tabella hawn taħt:

<u>L-Effikaċja ta' docetaxel fit-trattament induttiv ta' pazjenti b'SCCHN inoperabbli u lokalment avvanzat (Analiżi bl-Iskop li Titratta)</u>

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 sħiħ bil-kimoterapija (%) (95%CI)	67.8 (60.4-74.6)	53.6 (46.0-61.0)
***p-value	0.006	
L-aħjar rizultat sħiħ bit-trattament studjat [kimoterapija +/- radjuterapija] (%) (95%CI)	72.3 (65.1-78.8)	58.6 (51.0-65.8)
***p-value	0.006	
It-tul medjan taż-żmien għar-rispons tal-kimoterapija ± radjuterapija (xhur) (95%CI)	n = 128 15.7 (13.4-24.6)	n = 106 11.7 (10.2-17.4)
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI)	0.72 (0.52-0.99)	

**p-value	0.0457

Proporzjon ta’ riskju ta’ anqas minn 1 huwa favur docetaxel + cisplatin + 5-FU
*Cox model (aġġustament għas-sit tat-tumur Primarju, T and N stadji kliniċi u PSWHO)
**Logrank test
***Chi-square test

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

Il-parametri tal-beneficċju kliniku
L-iskaletti ta’ l-iskala ta’ l-istatus ta’ kapaċità, għar-ras u l-għonq (PSS-HN), maħduma biex jitkejlu l-ftehim fid-diskors, il-kapaċità biex wieħed 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-uġigħ tjiebet waqt it-trattament fiż-żewġ gruppi li jindika l-immaniġġar adegwat ta’ l-uġigħ.

- Kimoterapija Induttiva segwita bi kimoradjuterapija (TAX324)

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 avvanzat 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 avvanzat 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-sigurta’ konsidrata 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/m^2 bħala infużjoni fil-vini fl-ewwel jum segwit minn cisplatin (P) 100 mg/m^2 li jingħata bħala infużjoni fil-vini fuq tul ta’ 30 minuta sa 3 sigħat, segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 kuljum bħala infużjoni kontinwa minn jum 1 sa jum 4. Iċ-ċikli ngħataw ripetutament kull tliet ġimgħat għal 3 ċikli.. Il-pazjenti kollha fejn it-tumur m’avvanzax, ingħataw (CRT), skont il-protokol (TPF/CRT). Pazjenti tal-fergħa kompettitiva rċevew cisplatin (P) 100 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fuq tul ta’ 30 minuta sa 3 sigħat f’jum 1, segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 kuljum bħala infużjoni kontinwa minn jum 1 sa jum 5. Iċ-ċikli ngħataw ripetutament kull tliet ġimgħat għal 3 ċikli.. Il-pazjenti kollha fejn il-marda m’avvanzatx ingħataw CRT skont il-protokoll (PF/CRT). Pazjenti fi zewġ friegħi tat-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 dożi. Ir-radjazzjoni kienet mogħtija permess ta’ apparat megavoltage b’użu kuljum ta frazzjoni (2 Gy kull jum, 5 jiem fil-ġimgħa għal 7 ġimgħat, għad doża totali ta’ 70-72 Gy). Il-kirurġija fuq sit primarju tal-marda u/jew l-għonq huwa kunsidrat f’kull ħin 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 murija fit-tabella hawn taħt:

L-Effikaċja ta’ docetaxel fit-trattament induttiv ta’ pazjenti b’SCCHN inoperabbli u lokalment avvanzat (Analiżi 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) *p-value	0.70 (0.54-0.90) 0.0058	
PFS madjana (xhur) (95%CI)	35.5 (19.3-NA)	13.1 (10.6-20.2)
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI) **p-value	0.71 (0.56-0.90) 0.004	
L-aħjar rizultat sħiħ (CR + PR) bil-kimoterapija (%) (95%CI)	71.8 (65.8-77.2)	64.2 (57.9-70.2)
***p-value	0.070	
L-aħjar rizultat sħiħ (CR + PR) bit-trattament studjat [kimoterapija +/- kimoradjuterapija] (%) (95%CI)	76.5 (70.8-81.5)	71.5 (65.5-77.1)
***p-value	0.209	

Proporzjon ta’ riskju ta’ anqas minn 1 huwa favur docetaxel + cisplatin + fluorouracil
*Log-rank test mhux aġġustat
**Logrank test mhux aġġustat, mhux aġġustat għal paraguni multipli
***Chi-square test, mhux aġġustat għal paraguni multipli
NA - Ma jgħoddx f’dan il-każ.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini neħħiet l-obbligu li għandhom jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b’TAXOTERE 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 nasofariġijali 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/m^2 fil-fażi I ta’ l-istudji. Il-profil kinetiku ta’ docetaxel huwa indipendenti mid-doża użata u huwa konsistenti ma’ mudell farmakokinetiku bi tliet oqsma, biż-żmien kemm idum biex jonqos bin-nofs fil-livell tad-demm għall-fażijiet (terminali) α, β u γ huwa ta’ 4 minuti, 36 minuta u bejn 11.1 u 17.5 sigħat, rispettivament, meta ttieħdu kampjuni sa 24 siegħa. Studju addizzjonali li stima l-farmakokinetika ta’ docetaxel b’dożi simili (75 – 100 mg/m^2) f’pazjenti, iżda fuq intervall itwal ta’ żmien (fuq perjodu ta’ 22 jum) sab medja ta’ ħin terminali itwal ta’ bejn 91 u 120 siegħa li fiha s-sustanza fid-demm damet biex tonqos bin-nofs. Il-fażi 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/m^2 li ngħatat bħala infużjoni fi żmien siegħa, l-ogħla livell medju fil-plażma kien ta’ 3.7 µg/ml b’AUC korrispondenti ta’ 4.6 sigħat.µg/ml. Il-valuri medji tat-tneħħija totali mill-ġisem u l-volum ta’ distribuzzjoni meta jintlaħaq stat stabbli u miżmum kienu 21 l/siegħa/m^2 u

1131 l, rispettivament. Varjazzjoni bejn individwu u ieħor fit-tneħħija totali tas-sustanza mill-ġisem kien ta' madwar 50%. Docetaxel huwa iktar minn 95% marbut mal-proteini tal-plażma.

Eliminazzjoni

Studju b'^{14}C-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 ngħatat, rispettivament. Madwar 80% tar-radjuattività irkuprata fl-ippurgar titneħħa waqt l-ewwel 48 siegħa bħala prodott metaboliku inattiv, wieħed ewlieni u tliet prodotti oħra inattivi u minuri, kif ukoll ammonti żgħar ħafna ta' prodott mediċinali mhux mibdula.

Popolazzjonijiet speċjali

Età u sess
Analiżi farmakokinetika tmexxiet f'popolazzjoni ta' 577 pazjent fuq docetaxel. Il-parametri farmakokinetiċi stmati b'dan il-mudell kienu viċin ħafna għal dawk stmati mill-istudji fil-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 suġġestiv ta' indebolimenttal-fwied minn grad ħafif sa moderat , (ALT, AST ≥ 1.5 drabi ta' l-OLN assoċjat ma' livelli ta' l-enzima alkaline phosphatase ≥ 2.5 drabi ta' l-OLN), it-tneħħija totali tbaxxiet b'medja ta' 27% (ara sezzjoni 4.2).

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

Terapija flimkien ma' prodotti oħra

Doxorubicin
Meta ntużaw flimkien, doetaxel 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 ngħataw 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 ngħata ma' cisplatin kienet l-istess bħal meta ngħata waħdu. Il-profil farmakokinetiku ta' cisplatin, li ngħata ftit wara l-infużjoni ta' docetaxel, huwa simili għal dak osservat b'cisplatin waħdu.

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

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

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

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

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' docetaxel ma kienx studjat.

Docetaxel intwera li huwa ġenotossiku permezz ta' mekkaniżmu anewġeniku fit-test *in vitro* tal-mikronukleju u tal-aberrazzjoni tal-kromosomi fiċ-ċelluli CHO-K1 u fit-test *in vivo* fuq il-mikronukleju fil-ġurdien. Madankollu, m'induċix mutaġeniċita fit-test t'Ames jew fi studju mutaġeniku 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. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Polysorbate 80.
Ethanol anidru
Citric Acid

6.2 Inkompatabbilitajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ
Sentejn

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

Ladarba miżjud mal-borża tal-infużjoni
Mil-punt mikrobijoloġiku, ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni għandha ssir taħt kundizzjonijiet asettiċi u kkontrollati u il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, fi żminijiet ta' ħażna 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 tinħażen taħt 25°C, tibqa' stabbli għal 6 sigħat. Għandha tiġi użata fi żmien 6 sigħat (inkluż is-siegħa ta' amministrazzjoni bħala infużjoni minn ġol-vini).

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

Kunjett ta' 7 ml magħmul minn ħġieġ ċar (tip I), b'tapp bis-siġil aħdar u li tista' tiftħu billi tgħolliħ u jkun fih 1 ml ta' konċentrat.

Kull kaxxa fiha kunjett wieħed

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

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

TAXOTERE 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' TAXOTERE. L-użu ta' l-ingwanti huwa irrakkomandat.

Jekk TAXOTERE 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 TAXOTERE 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
TUŻAX prodotti oħra mediċinali ta' docetaxel li fihom zewġ kunjetti (konċentrat u solvent) ma' dan il-prodott mediċinali (TAXOTERE 20 mg/1 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, li jkun fih biss kunjett wieħed).

TAXOTERE 20 mg/1 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni MA jeħtieġx jkun dilwit ma' solvent u huwa lest biex jiżdied mas-soluzzjoni għall-infużjoni.

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

Jekk il-kunjetti huma maħżuna fil-friġġ, numru ta' kaxxi ta' TAXOTERE 20 mg/ml 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 kunjett wieħed ta' TAXOTERE 20 mg/ml konċentrat imħallat biex tilħaq id-doża indikata għall-pazjent. B'mod asettiku, tella' l-ammont meħtieġ ta' TAXOTERE 20 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni billi tuża siringa kalibrata li għandha labra 21G.

Fil-kunjett ta' TAXOTERE 20 mg/1 ml, il-konċentrat ta' docetaxel huwa 20mg/ml
Il-volum meħtieġ ta' TAXOTERE konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jkun injettat permezz ta' injezzjoni waħda (titqiba waħda) ġol-borża ta' infużjoni ta' 250 ml jew flixkun li jkun fih 5% soluzzjoni tal-glukosju jew ta' kloridu tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) għall-infużjoni.

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

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

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

Bħall-prodotti kollha parenterali, is-soluzzjoni mħallta lesta ta' TAXOTERE 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.

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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/95/002/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Novembru 1995
Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Jannar 2006

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TAXOTERE 80 mg/4 ml konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' konċentrat fih 20 mg docetaxel (bħala trihydrate).

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

Eċċipjent b'effett magħruf:
Kull kunjett ta' konċentrat fih 2 ml ta' ethanol anidru (1.58 g).

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. (konċentrat sterili)

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

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tas-sider

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

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

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

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

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

TAXOTERE 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.

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

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

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

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

Kanċer tal-prostata

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

TAXOTERE 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 sensittiv għall-ormoni.

Adenokarċinoma ta' l-istonku

TAXOTERE 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

TAXOTERE flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil huwa indikat għat-trattament induttiv f'pazjenti b'kanċer tat-tip squamous tal-ġilda, lokalment 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 speċjaliżżati fl-għoti tal-kimoterapija ċitotossika u għandu jingħata biss taħt is-superviżjoni ta' tabib imħarreġ 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 BID) għal 3 ijiem, mibdija jum 1 qabel it-teħid ta' docetaxel, sakemm mhux kontra-indikat, tista' tintuża (ara sezzjoni 4.4).
Għall-kanċer tal-prostata metastatiku reżistenti għall-kastrazzjoni, sakemm l-użu konkomittanti ta' prednisone jew prednisolone jista' jsir, il-mod irrakkomandat tal-premedikazzjoni, huwa t-teħid ta' 8 mg dexamethasone oralment, 12-il siegħa, 3 sigħat u siegħa, qabel l-infużjoni ta' docetaxel (ara sezzjoni 4.4).
Għall-kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv għall-ormoni, irrispettivament mill-użu konkomittanti ta' prednisone jew prednisolone, il-mod irrakkomandat tal-premedikazzjoni, huwa t-teħid ta' 8 mg dexamethasone oralment, 12-il siegħa, 3 sigħat u siegħa, qabel l-infużjoni 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/m^2 li trid tingħata siegħa qabel

doxorubicin 50 mg/m^2 u cyclophosphamide 500 mg/m^2, kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli (skeda ta' dożaġġ TAC) (ara ukoll l-aġġustamenti fid-Doża waqt it-trattament).
Fit-trattament ta' pazjenti li għandhom kanċer tas-sider lokalment avvanzat jew dak metastatiku, id-doża irrakkomandat ta' docetaxel huwa 100 mg/m^2 meta jintuża waħdu. Meta jintuża għall-kura preferita, docetaxel 75 mg/m^2 jingħata flimkien ma' doxorubicin (50 mg/m^2).

Flimkien ma' trastuzumab, id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 100 mg/m^2 kull tliet ġimgħat, b'trastuzumab jingħata darba fil-ġimgħa. Fl-istudju tal-pern l-infuzjoni inizjali ta' docetaxel inbdiet l-għada ta' l-ewwel doża ta' trastuzumab. Id-dożi sussegwenti ta' docetaxel kienu ngħataw immedjatament wara t-teħid komplet tal-infużjoni ta' trastuzumab, jekk id-doża ta' qabel ta' trastuzumab kienet ittollerata sew. Għad-doża ta' trastuzumab u ta' kif għandu jingħata, ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' trastuzumab.

Flimkien ma' capecitabine, id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2 kull tliet ġimgħat, flimkien ma' capecitabine 1250 mg/m^2 darbtejn kuljum (fi żmien ta' 30 minuta wara l-ikel) għal ġimgħatejn, segwit b'perijodu ta' waqfien għal ġimgħa. Biex tkun ikkalkulata d-doża ta' capecitabine skont l-erja tal-wiċċ tal-ġisem, ara l-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor ta' capecitabine.

Kanċer tal-pulmun fejn iċ-ċelluli m'humiex 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-dożi irrakkomandata hija docetaxel 75 mg/m^2 segwit immedjatament b'cisplatin 75 mg/m^2 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/m^2 bħala sustanza waħda.

Kanċer tal-prostata
Kanċer tal-prostata metastatiku reżistenti għall-kastrazzjoni
Id-doża rakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2. 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 rakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2 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/m^2 mogħtija bħala infużjoni tul siegħa, segwita minn cisplatin 75 mg/m^2, bħala infuzjoni tul ta' 1 sa 3 sigħat (it-tnejn fl-ewwel jum biss), segwita minn 5-fluorouracil 750 mg/m^{2}kuljum, mogħti bħala infużjoni kontinwa fuq medda ta' 24 siegħa għal 5 ijiem, mibdija fit-tmiem ta' l-infużjoni ta' cisplatin.It-trattament għandu jiġi ripetut kull tlett 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 (TAX 323)
  Fit-trattament induttiv ta' kanċer inoperabbli tat-tip squamous cell tal-ġilda, li huwa lokalment avvanzat, fir-ras u fl-għonq (SCCHN), id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2 bħala infużjoni tul ta' siegħa, segwita minn cisplatin 75 mg/m^2 f'tul ta' siegħa, fl-ewwel jum, segwit minn 5-fluorouracil bħala infużjoni mingħajr waqfien ta' 750 mg/m^2 kuljum għal ħamest ijiem. Dan ir-reġim jingħata kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli. Wara l-kimoterapija il-pazjenti għandhom jirċievu r-radjuterapija.

- Kimoterapija Induttiva segwita bi kimoradjuterapija (TAX 324)

It-trattament induttiv ta' pazjenti li kellhom kanċer tat-tip squamous cell tar-ras u l-għonq (SCCHN) lokalment avvanzat (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-dożi 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 taċ-ċelluli newtrofiliċi fid-demm huwa ≥ 1,500 ċelluli/mm^3. F'pazjenti li kellhom jew id-deni flimkien man-newtropenija, l-għadd taċ-ċelluli newtrofiliċi ta' < 500 ċelluli/mm^3 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/m^2 għal 75 mg/m^2 u/jew minn 75 għal 60 mg/m^2. Jekk il-pazjent ikollu xorta dawn ir-reazzjonijiet b'doża ta' 60 mg/m^2, 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 newtropenija bid-deni u/jew infezzjoni newtropenika għandhom ikollhom id-doża ta' docetaxel imnaqqsa għal 60 mg/m^2 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/m^2.

Meta jintuża flimkien ma' cisplatin
F'dawk il-pazjenti li fil-bidu qegħdin jieħdu docetaxel 75 mg/m^2, flimkien ma' cisplatin, u meta l-għadd tal-plejtlits laħaq il-livell baxx (in-nadir) ta' < 25,000 ċelluli/mm^3, waqt il-kors preċedenti ta' terapija, jew f'pazjenti li jiżviluppaw id-deni flimkien ma' newtropenija, jew f'dawk il-pazjenti li għandhom effetti tossiċi u serji mhux ematoloġiċi, id-doża ta' docetaxel f' sussegwenti għandha titnaqqas għal 65 mg/m^2. Għall-bidla fid-doża ta' cisplatin, ara sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott li tikkorrispondi.

Meta jintuża flimkien ma' capecitabine
- Għat-tibdil fid-doża ta' capecitabine, ara sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' capecitabine.
- Għal dawk il-pazjenti li titfaċċalhom l-ewwel darba t-tossiċità ta' Grad 2, li tippersisti saż-żmien meta jerġa' jkun imiss it-trattament b' docetaxel/capecitabine, ittardja l-kura sakemm it-tossiċità tinżel għal Grad 0 sa 1, u mbagħad, erġa' ibda b'100% tad-doża oriġinali.
- Għal dawk il-pazjenti li titfaċċalhom għat-tieni darba t-tossiċità ta' Grad 2, jew it-tossiċità ta' Grad 3 għall-ewwel darba, f'kwalunkwe ħin 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/m^2.
- 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' newtropenija bid-deni, newtropenija fit-tul jew newtropenija assoċjata ma' infezzjoni, minkejja l-użu ta' G-CSF, id-doża ta' docetaxel trid titnaqqas minn 75 għal 60 mg/m^2. Jekk jinqalgħu episodji oħra sussegwenti ta' newtropenija b' komplikazzjonijiet, id-doża ta' docetaxel għandha tiġi mnaqqsa minn 60 għal 45 mg/m^2. Fil-każ ta' trombożitopenija ta' Grad 4 id-doża ta'

docetaxel għandha titnaqqas minn 75 għal 60 mg/m^2. Il-pazjenti m'għandhomx ikunu ittrattati b'ċikli sussegwenti ta' docetaxel sakemm iċ-ċelluli newtrofiliċi tad-demm jirkupraw fl-għadd ta' > 1,500 celloli/mm^3 u l-għadd tal-plejtlits jirkupra għal > 100,000 ċelluli/mm^3. It-trattament għandu jitwaqqaf jekk dawn l-effetti tossiċi jippersistu (ara sezzjoni 4.4).
Il-modifikazzjonijiet tad-doża li huma irrakkomandati f'pazjenti b'tossiċita 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-doża 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-doża, fil-każ ta' cisplatin u 5-fluorouracil, ara s-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodotti .

Fl-istudji tal-pern SCCHN , il-pazjenti li kellhom newtropenija b' komplikazzjonijiet (li jinkludu newtropenija fit-tul, newtropenija bid-deni, jew infezzjoni), kien irrakkomandat l-użu ta' G-CSF biex jipprovdi 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/m^2 meta mogħti waħdu, il-pazjenti li għandhom livelli għoljin ta' l-enżimi trasaminaži (ALT u/jew AST) aktar minn 1.5 drabi ta' l-ogħla livell tal-firxa normali (ULN) u l-livell tal-enzima alkaline phosphatase aktar minn 2.5 drabi ta' l-ULN, id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2 (ara -sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Għal dawk il-pazjenti li għandhom livelli tal-bilirubin fid-demm > 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 eskluda pazjenti b'ALT u/jew AST > 1.5 x ULN, assoċjat ma' alkaline phosphatase ta' > 2.5 x ULN, u bilirubin > 1 x ULN; għal dawn il-pazjenti, tnaqqis fid-doži ma jistgħux ikunu irrakkomandati u docetaxel m'għandux jintuża, sakemm hu strettament indikat. M'hemmx data f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ittrattati b'docetaxel flimkien ma' l-indikazzjonijiet l-oħra.

Popolazzjoni pedjatrika
Fit-tfal mill-età ta' xahar sa taħt it-18-il sena, is-sigurtà u l-effikaċja ta' TAXOTERE fil-karċinoma nasofariġijali għadhom ma ġewx stabbiliti.
M'hemm ebda użu rilevanti għal TAXOTERE 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-għonq, li ma jinkludux karċinoma nasofariġijali tat-tip II u III li huma inqas iddifferenzjati.

Nies akbar fl-età
M'hemmx struzzjonijiet speċjali fuq l-użu f'nies akbar fl-età**,** ibbażati fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Meta jintuża flimkien ma' capecitabine, għal pazjenti ta' 60 sena jew akbar fl-età, huwa irrakkomandat li l-ewwel doża ta' capecitabine tkun imnaqqsa għal 75% (ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' capecitabine).

Metodu ta' kif għandu jingħata
Għal istruzzjonijiet dwar il-preparazzjoni u l-għoti tal-prodott, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Pazjenti fejn il-livell basiku tan-numru taċ-ċelluli newtrofiliċi fid-demm huwa < 1,500 ċelluli/mm^3.

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

Il-kontra-indikazzjonijet 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'corticsteroid orali, bħal dexamethasone 16 mg kuljum (e.g. 8 mg BID) għal 3 ijiem, mibdi jum qabel ma jingħata docetaxel, sakemm mhux kontra-indikat. Dan jista' jnaqqas l-inċidenza u s-severità taż-żamm ta' fluwidu kif ukoll is-severità ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Għal kanċer tal-prostata, il-premedikazzjoni hija t-teħid orali ta' dexamethasone ta' 8 mg, 12-il siegħa, 3 sigħat 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. Moniteraġġ frekwenti permezz ta' l-għadd sħiħ 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 jilħqu livell ta' ≥ 1,500 ċelluli/mm^3 (ara sezzjoni 4.2).

F'każi ta' newtropenija severa (< 500 ċelluli/mm^3 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 ġraw f'rati aktar baxxi f'pazjenti li ngħataw il-profilassi bil-G-CSF. Il-pazjenti ittrattati b'TCF għandhom jingħataw il-profilassi b'G-CSF biex jonqos ir-riskju tan-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 rċevew prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF. Il-prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li qed jirċievu t-terapija miżjuda TAC għall-kanċer tas-sider sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' newtropenja kkumplikata (newtropenja bid-deni, newtropenja fit-tul jew infezzjoni newtropenika). Pazjenti li qed jirċievu t-TAC għandhom jiġu mħarsa mill-viċin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Reazzjonijiet gastro-intestinali

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

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Il-pazjenti għandhom ikunu osservati mill-qrib għal reazzjonijiet ta' sensittvità eċċessiva speċjalment waqt l-ewwel u t-tieni infużjoni. Ir-reazzjonijet ta' sensittività 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' sensittività 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-demm, spażmu tal-bronki jew raxx/ħmura ġeneralizzat/a jirrikjedu il-waqfa minnufih ta' docetaxel u li tingħata terapija adatta. Il-pazjenti li żviluppaw reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severi m'għandux jerġa' jingħatalhom docetaxel. Pazjenti li diġà kellhom reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal paclitaxel jistgħu jkunu f'riskju li jiżviluppaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal docetaxel, inkluż reazzjoni ta' sensittività eċċessiva aktar severa. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mħarsa mill-viċin fil-bidu tat-terapija b'docetaxel.

Reazzjonijiet fil-ġilda

Ħmura lokaliżżata tal-ġilda fl-estremitajiet (il-pali ta' l-idejn u tas-saqajn) flimkien ma' nefħa, 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 Pustulożi Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) ġew irrapportati bit-trattament b'docetaxel. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi ta' manifestazzjonijiet serji fil-ġilda u għandhom jiġu mmonitorjati mill-viċin. Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu dawn ir-reazzjonijiet wieħed għandu jikkunsidra jwaqqaf docetaxel.

Iż-żamm ta' fluwidu

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

Disturbi respiratorji

Ġew irrapportati s-sindromu ta' distress respiratorju akut, pnewmonite/pnewmonja interstizjali, mard interstizjali tal-pulmun, fibroži tal-pulmun u insuffiċjenza respiratorja u li dawn jistgħu jwasslu għall-mewt. Ġew irrapportati każijiet ta' pnewmonite kkawżata mir-radjazzjoni f'pazjenti li fl-istess ħin irċevew ir-radjuterapija.
Jekk jiżviluppaw sintomi pulmonarji ġodda jew dawn imorru għall-agħar, il-pazjenti għandhom jiġu segwiti mill-viċin, investigati minnufih u kkurati b'mod xieraq. Huwa rrakkomandat li sakemm issir id-dijanjosi, il-kura b'docetaxel tiġi sospiża. L-użu bikri ta' miżuri kurativi ta' support jistgħu jgħinu biex titjib 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/m^2, u li għandhom livelli ta' l-enzimi transaminase (l-ALT u/jew l-AST) fis-serum tad-demm aktar minn 1.5 drabi l-ULN, flimkien ma' livelli ta' l-enżima alkaline phosphatase fis-serum aktar minn 2.5 drabi l-ULN, għandhom riskju akbar

li jiżviluppaw reazzjonijiet avversi u severi, bħall-mewt ta' natura tossika inkluża s-sepsis, emoraġija gastro-intestinali li tista' tkun fatali, newtropenija bid-deni, infezzjonijiet, trombocitopenija, 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/m^2 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 phosphotase fis-serum tad-demm huwa > 6 drabi l-ULN, ebda tnaqqis fid-doża ma jista' jkun irrakkomandat, u docetaxel m'għandux jintuża sakemm mhux strettament indikat.
Meta cisplatin u 5-fluorouracil intużaw flimkien għat-trattament ta' pazjenti li kellhom adenokarċinoma ta' l-istonku, l-istudju kliniku tal-pern eskludiet pazjenti b'ALT u/jew AST > 1.5 x ULN 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 indebolimenttal-fwied ittrattati b'docetaxel flimkien ma' sustanza(i) oħra(ohrajn) 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' newrotossiċità severa periferika jirrikjedi tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Tossiċità kardijaka

Insuffiċjenza tal-qalb intweriet f'pazjenti li hadu docetaxel flimkien ma' trastuzumab, specjalment 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 ħalli l-pazjenti li jistghu jiżviluppaw problemi fil-funzjoni kardijaka jkunu identifikati. Għal aktar dettalji ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' trastuzumab.

Ġiet irrapportata arritmija ventrikulari inkluż takikardija ventrikulari (xi kultant fatali) f'pazjenti ttrattati b'docetaxel f'skedi ta' dożaġġi li fihom taħlita ta' doxorubicin, 5-fluorouracil u/ jew cyclophosphamide (ara sezzjoni 4.8).
Huwa rrakkomandat li jkun hemm evalwazzjoni kardijaka bħala linja bażi.

Disturbi fl-għajnejn

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

Malinji primarji sussegwenti

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

Sindromu ta' tkissir tat-tumur (*tumour lysis syndrome*)

Ġie rrapportat is-sindromu ta' tkissir tat-tumur b'docetaxel wara l-ewwel jew it-tieni ċiklu (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti f'riskju tas-sindromu ta' tkissir tat-tumur (eż. b'indeboliment renali, b'livell għoli t'aċtu uriku fid-demm, tumur ta' massa kbira, progressjoni veloċi) għandhom jiġu mmonitorjati sew. Huwa rrakkomandat li qabel ma jinbeda t-trattament ikun hemm korrezzjoni tad-deidratazzjoni u t-trattament ta' livelli għoljin t'aċtu uriku fid-demm.

Oħrajn

Nisa li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw miżuri kontraċettivi matul it-trattament u għal xahrejn wara t-twaqqif tat-trattament b'docetaxel. L-irġiel iridu jużaw miżuri kontraċettivi matul it-trattament, u għal 4 xhur wara t-twaqqif ta' trattament b'docetaxel (ara sezzjoni 4.6).

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

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

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

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

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

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

Anzjani

Twissijiet dwar l-użu bħala trattament addizzjonali għall-kanċer tas-sider
Huwa limitat it-tagħrif disponibbli f'pazjenti li ghandhom >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 fiq 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 ≥ 10% ogħla 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 ġraw b'rati ≥ 10% ogħla 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, newtropenija, anemija, żamma tal-fluwidu, qtugħ ta' nifs, u bidliet fid-dwiefer meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom anqas minn 65 sena. L-ebda waħda minn dawn iż-żidiet fil-frekwenza ma laħqet differenza ta' 10% mal-fergħa ta' kontroll. F'pazjenti li kellhom 75 sena jew aktar, meta tqabblu ma' pazjenti iżgħar fl-età, newtropenija, anemija, dijarea, qtugħ ta' nifs, u infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs ġew irrappurtati b'inċidenza 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-inċidenza ta' ġrajjiet avversi u serji kien ogħla f'nies akbar fl-età meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar. L-inċidenza tal-ġrajjiet avversi li jmissu (fil-gradi kollha): telqa, stomatite u infezzjonijiet assoċjati man-newtropenija, graw f'rati ta' ≥ 10% ogħla f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar, meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar.
Nies akbar fl-età ttrattati b'TCF għandhom ikunu immoniterjati mill-qrib.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 50 vol % ethanol anidru (alkoħol), jiġifieri sa 1.58 g ta' ethanol anidru f'kull kunjett, ekwivalenti għal 40 ml ta' birra jew 17 ml ta' nbid.
Ta' ħsara għal min isofri mill-alkoħoliżmu.
Wieħed għandu jagħti każ ta' dan f'nisa tqal jew li qed ireddgħu, tfal u gruppi f'riskju għoli bħal pazjenti b'mard tal-fwied jew epilessija.

Wieħed għandu jagħti kas tal-effetti possibbli fuq is-sistema nervuża ċentrali.

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

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

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

F'każ ta' teħid flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4, jistgħu jiżdiedu n-numru ta' reazzjonijiet avversi ta' docetaxel, minħabba t-tnaqqis fil-metaboliżmu. Jekk l-użu fl-istess 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 sinfikanti fit-tneħħija ta' docetaxel b'49 %.

Il-komportament farmakokinetinu ta' docetaxel fil-preżenza ta' prednisone kien studjat f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-prostata. Docetaxel huwa metaboliżżat minn CYP3A4 u l-prednisone huwa magħruf li jinduċi CYP3A4. Ma kienx hemm effett statistikament sinifikanti ta' prednisone fuq il-komportament famakokinetiku ta' docetaxel.

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

m'effetwawx l-effetti fuq ir-rabta ta' docetaxel mal-proteina. Docetaxel ma kellux effetti fuq ir-rabta ta' digitoxin mal-proteina.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/ Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal u rġiel li jkunu qed jirċievu docetaxel għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal, u ma jtaqqlux nisa u biex jinformaw lit-tabib kuranti tagħhom immedjatament jekk dan iseħħ.

Minħabba r-riskju ġenotossiku ta' docetaxel (ara sezzjoni 5.3), nisa' li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament u għal xahrejn wara t-twaqqif tat-trattament b'docetaxel. L-irġiel iridu jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament u għal 4 xhur wara t-twaqqif tat-trattament 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. Bħal ma jiġri b'prodotti mediċinali ċitotossiċi oħrajn, docetaxel jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lin-nisa waqt it-tqala. Għalhekk, docetaxel m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief meta huwa ndikat mod ċar.

Treddigħ

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

Fertilità

Studji fl-annimali urew li docetaxel jista' jibdel il-fertilità maskili (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, l-irġiel li qed jiġu trattati b'docetaxel iridu jfittxu parir dwar konservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà għall-indikazzjonijiet kollha

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

- 1312 u 121 pazjent li ħadu 100 mg/m^2 u 75 mg/m^2 ta' docetaxel bħala sustanza waħedha, rispettivament.
- 258 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' doxorubicin.

- 406 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' cisplatin.
- 92 pazjent ittrattati b'docetaxel flimkien ma' trastuzumab.
- 255 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' capecitabine.
- 332 pazjent (TAX327) li ħadu docetaxel flimkien ma' prednisone jew prednisolone (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrapportati).
- 1276 pazjent (744 u 532 f'TAX 316 u GEICAM 9805 rispettivament) li ħadu docetaxel flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrapportati).
- 300 pazjent b'adenokarċinoma ta' l-istonku (221 pazjent fil-fażi III ta' l-istudju u 79 pazjent fil-fażi II), li ħadu docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrapportati).
- 174 u 251pazjent b'kanċer tar-ras u ta' l-għonq li ħadu docetaxel flimkien ma'cisplatin u 5-fluorouracil (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma rrapportati).
- 545 pazjent (studju STAMPEDE) li rċivew docetaxel flimkien ma' prednisone jew prednisolone u ADT.

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

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komunement irrapportati ta' docetaxel innifsu huma: newtropenija (li kienet riversibbli 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/mm^3) kien ta' 7 ijiem), anemija, alopeċja, tqalligħ, rimettar, stomatite, dijarea u astenja. Is severità tal-ġrajjiet avversi ta' docetaxel tista' tiżdied meta docetaxel jingħata flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra.

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

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

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

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

<u>Disturbi fis-sistema immuni</u>
Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ġeneralment ġraw fi żmien ftit minuti mill-bidu ta' l-infużjoni ta' docetaxel u li soltu kienu ħfief għal moderati. Is-sintomi l-aktar frekwentement rapportati kienu l-fwawar, raxx bil-ħakk jew mingħajru, nifs tqil, uġigħ tad-dahar, qtugħ ta' nifs u deni dovut għal mediċini, jew tkexix ta' bard. Reazzjonijiet qawwija kienu ikkaratteriżżati minn pressjoni baxxa u/jew spasmu tal-bronki bi qtugħ ta' nifs jew raxx/ħmura ġeneraliżżat(a) (ara sezzjoni 4.4).

<u>Disturbi fis-sistema nervuża</u>
L-iżvilupp ta'newrotossiċità periferika u severa jirrikjedi tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Effetti newro-sensorji ħfief għal dawk moderati huma ikkaratteriżżati minn parasteżija, disteżija jew l-uġigħ inkluż il-ħruq. Effetti fuq is–sistema nervuża li tikkontrolla l-movimenti huma prinċipalment ikkaratteriżżati minn dgħjufija.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda
Reazzjonijiet tal-ġilda riversibbli kienu innotati u kienu ġeneralment meqjusa bħala ħfief għal dawk moderati. Ir-reazzjonijiet kienu ikkaratteriżżati minn raxxijiet, li jinkludu msiemer fil- ġilda lokaliżżati 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-ħakk. l- imsiemer fil- ġilda x'aktarx tfaċċaw fi żmien ġimgħa wara l-infużjoni ta'docetaxel. Anqas spiss, sintomi qawwija bħal raxxijiet segwiti minn msiemer tal-ġilda li jitqaxxru kienu innotati li rarament wassal għal interruzjoni jew waqfien fit-trattament ta' docetaxel (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Mard sever tad-dwiefer huma ikkaratteriżżati minn ipo- jew iperpigmentazzjoni b'xi drabi uġigħ u onikoliżi.

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 nefħa u ħruġ ta' likwidu mill-vina.
Iz-żamm tal-fluwidu jinkludi ġrajjiet bħan-nefħa tal-periferiji u anqas komuni l-effużjoni tal-plewra., tal-perikardju, axxitekif ukoll żieda fil-piż. In-nefħa periferika x'aktarx tibda fl-estremitajiet t'isfel u tista' issir ġeneraliżżata 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 TAXOTERE 100 mg/m^2 bħala sustanza użata waħedha:

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet avversi komuni ħafna**	**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 newtropenija (G3/4: 4.6%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 76.4%); Anemija (G3/4: 8.9%); Newtropenija bid-deni	Trombożitopenija (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%); Disgewżja(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	Qtugħ ta' nifs (sever: 2.7%)		
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite (G3/4: 5.3%); Dijarea (G3/4: 4%); Tqalligħ (G3/4: 4%); Rimettar (G3/4: 3%)	Stitikezza (severa:0.2%); Uġigħ ta' żaqq (sever: 1%); emoraġija gastro-intestinali (severa: 0.3%)	Esofaġite (severa: 0.4%).

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avveris mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u tat-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja; Reazzjonijiet tal-ġilda (G3/4: 5.9%); Mard tad-dwiefer (sever: 2.6%)		
Disturbi muskolu-skeletrali,tal-*connective tissue*	Majalġja (severa: 1.4%)	Artralġja	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Żamm tal-fluwidu (sever: 6.5%) Astenja (severa: 11.2%); Uġigħ	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni; Uġigħ fis-sider, mhux dak tal-qalb (sever: 0.4%)	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubina fid-demm (< 5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (< 4%); G3/4 Żieda fl-AST (< 3%); G3/4 Żieda fl-ALT (< 2%)	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari fil-kanċer tas-sider għal TAXOTERE 100 mg/m^2 bħala sustanza użata waħedha

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika
Rari: ġrajjiet emorraġiċi assocjati ma' grad 3/4 ta' trombożitopenija

Disturbi fis-sistema nervuża
Data ta' riversibbiltà hija disponibbli f'35.3% tal-pazjenti li żviluppaw newrotossiċità wara t-trattament b'docetaxel waħdu f'doża ta' 100 mg/m^2. Il-ġrajjiet imsemmija kienu riversibbli waħedhom fi żmien 3 xhur.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda
Rari ħafna: każ wieħed ta' alopeċja mhux riversibbli fit-tmiem ta' l-istudju. 73% tar-reazzjonijiet tal-ġilda kienu riversibbli fi żmien 21 jum.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata
Id-doża medjana kumulattiva għall-waqfien tat-trattament kienet aktar minn 1,000 mg/m^2, u z-żmien medjan għar-riversibbilità taż-żamm tal-fluwidu kien ta' 16.4 ġimgħat (medda 0 sa 42 ġimgħat). Il-bidu taż-żamm moderat u sever ittardja (doża kumulattiva medjana: 818.9 mg/m^2) f'pazjenti li ħadu l-premedikazzjoni, meta mqabbel ma' dawk li ma ħadux il-premedikazzjoni (doża kumulattiva medjana: 489.7 mg/m^2). Madankollu, dan kien irrapportat f'xi pazjenti waqt il-korsijiet bikrija tat-terapija.

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi fil-kanċer tal-pulmun li mhux ta' ċelluli żgħar għal TAXOTERE 75 mg/m^2 bħala sustanza użata waħedha:

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

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet avversi komuni**	**Reazzjonijiet avversi mhux komuni**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 7.8%)		
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 91.7%); Anemija (G3/4: 9.4%); Newtropenija bid-deni; Trombożitopenija (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%)	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-qalb; Arritmija (mhux severa)	
Disturbi vaskulari			Pressjoni baxxa
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (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' taħt il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (sever: 0.4%); Reazzjoni tal-ġilda (mhux severa)		
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*		Majalġja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja (severa: 8.1%); Żamm tal-fluwidu (sever:1.2%); Uġigħ	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demm (< 2.5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (< 2.5%)	G3/4 Żieda fl-AST (< 1%); G3/4 Żieda fl-ALT (< 1%)

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 5.7%)		
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 51.5%); Anemija (G3/4: 6.9%); Trombożitopenija (G4: 0.5%)	Newtropenija bid-deni	
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva (G3/4: 2.5%)		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja		
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3: 3.7%); Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 2%)		
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 0.7%)	Insuffiċjenza tal-qalb

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa (G3/4: 0.7%)	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (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' taħt il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (sever: 0.7%); Reazzjoni tal-ġilda (G3/4: 0.2%)		
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*	Majalġja (severa: 0.5%)		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja (severa: 9.9%); Żamm tal-fluwidu (sever: 0.7%); Deni (G3/4: 1.2%)	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni; Uġigh	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demm (2.1%); G3/4 Żieda fl-ALT (1.3%)	G3/4 Żieda fl-AST (0.5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (0.3%)

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi Komuni
Disturbi tad-demm 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; Ugigħ ta' ras; Disgewżja; Ipoestesija	
Disturbi fl-għajnejn	Tidmigħ miżjud; Konġuntivite	
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-qalb
Disturbi vaskulari	Edima limfatika	
Disturbi repiratorji, toraċiċi u medjastinali	Fġir l-imnieħer; Uġigh fil farinġi u l-larinġi; Farinġite tal-parti nażali; Qtugħ ta' nifs; Sogħla; Tnixxija mill-imnieħer	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ; Dijarea; Rimettar; Stitikezza; Stomatite; Dispepsja; Uġigħ addominali	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja; Eritema; Raxx; Mard tad-dwiefer	
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*	Majalġja; Artralġja; Uġigħ fl-estremitajiet; Uġigħ fl-għadam; Uġigħ tad-dahar	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja; Edima periferika; Deni; Għejja; Infjammazzjoni tal-mukoża; Uġigħ; Mard bħall-influwenza; Uġigħ fis-sider; Riħ bid-deni	
Investigazzjonijiet	Żieda fil-piż	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari fil-kanċer tas-sider għal TAXOTERE 100 mg/m^2 flimkien ma' trastuzumab

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

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika
Komuni ħafna: Tossiċità ematoloġika żdiedet f'pazjenti li ħadu trastuzumab u docetaxel, meta mqabbla ma' docetaxel waħdu (32% grad 3/4 newtropenija kontra 22%, meta ntużaw il-kriterji NCI-CTC). Innota li din hija probabbli stima baxxa għax docetaxel waħdu f'doża ta'100 mg/m^2 hu magħruf li jġib in-newtropenija f'97%tal-pazjenti, 76% fi grad 4, meta ibbażata fuq in-nadir ta' l-għadd taċ-ċelluli fid-demm. L-inċidenza tan-newtropenija bid-deni/tan-newtropenija 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 TAXOTERE 75 mg/m² użat flimkien ma' capecitabine

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Candidiasis orali(G3/4: < 1%)
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 63%); Anemija (G3/4: 10%)	Trombocitopenija (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; Uġigħ ta' ras (G3/4: < 1%); Newropatija periferika
Disturbi fl-għajnejn	Tidmigħ miżjud	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Uġigh fil-farinġi u l-larinġi (G3/4: 2%)	Qtugħ ta' nifs (G3/4: 1%); Sogħla (G3/4: < 1%); Fġir l-imnieħer (G3/4: < 1%)
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite (G3/4: 18%); Dijarea (G3/4: 14%); Tqalligħ (G3/4: 6%); Rimettar (G3/4: 4%); Stitikezza (G3/4: 1%); Uġigħ ta' żaqq (G3/4: 2%); Dispepsja	Uġigh fil-parti ta' fuq taż-żaqq; Ħalq 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%)

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
Disturbi muskolu-skeletral u tal-*connective tissue*	Majalġja (G3/4: 2%); Artralġja (G3/4: 1%)	Uġigħ fl-estremitajiet (G3/4: < 1%); Uġigħ 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%);	Letarġija; Uġigħ
Investigazzjonijiet		Tnaqqis fil-piż; G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demm (9%)

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 3.3%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 32%); Anemija (G3/4: 4.9%)	Trombożitopenija (G3/4: 0.6%); Newtropenija bid-deni
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3/4: 0.6%)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anorexja (G3/4: 0.6%)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 1.2%); Disgewzja (G3/4: 0%)	Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0%)
Disturbi fl-għajnejn		Tidmigħ miżjud (G3/4: 0.6%)
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-ventrikolu tax-xellug tal-qalb (G3/4: 0.3%)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Fġir l-imnieħer (G3/4: 0%); Dispneja (G3/4: 0.6%); Sogħla (G3/4: 0%)
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (G3/4: 2.4%); Dijarea (G3/4: 1.2%); Stomatite/Farinġite (G3/4: 0.9%); Rimettar (G3/4: 1.2%)	
Disturbi fil-ġilda u fitt-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (mhux sever)	Raxx esfoljattiv (G3/4: 0.3%)
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*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 miġbura f'tabella f'kanċer tal-prostata b'riskju ogħli avvanzat b'mod lokali jew metastatiku sensittiv għall-ormoni għal TAXOTERE 75 mg/m² flimkien ma' prednisone jew prednisolone u ADT (studju STAMPEDE)

Klassijiet tas-sistemi u tal-organi ta' MedDRA	**Reazzjonijiet avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet avversi komuni**
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3-4: 12 %) Anaemia Newtropenija bid-deni (G3-4: 15%)	
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3-4: 1%)
Disturbi fis-sistema endokrinarja		Dijabete (G3-4: 1%)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Anoreksja
Disturbi psikjatriċi	Insomnja (G3: 1%)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija sensorja periferali (≥G3: 2%)[a] Uġigħ ta' ras	Sturdament
Disturbi fl-għajnejn		Vista mċajpra
Disturbi fil-qalb		Pressjoni baxxa (G3: 0%)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtugħ ta' nifs (G3: 1%) Sogħla (G3: 0%) Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs (G3: 1%)	Farinġite (G3: 0%)
Disturbi gastrointestinali	Dijarea (G3: 3%) Stomatite (G3: 0%) Stitikezza (G3: 0%) Nawsja (G3: 1%) Dispepsja Uġigħ fl-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 muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mijalġja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letarġija (G3-4: 2%) Simtomi bħal tal-influwenza (G3: 0%) Astenja (G3: 0%) Żamma tal-fluwidu	Deni (G3: 1%) Kandidjasi fil-ħalq Ipokalċimja (G3: 0%) Ipofosfatimja (G3-4: 1%) Ipokalimja (G3: 0%)

[a] Mill-istudju GETUG AFU15

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi fil-kanċer tas-sider għat-terapija miżjuda b'TAXOTERE 75 mg/m² użat flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide f'pazjenti b'kanċer tas-

sider li nfirex fil-glandoli limfatiċi tas-sider (TAX 316) u li ma nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider (GEICAM 9805) – tagħrif miġbur

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet avversi komuni ħafna**	**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-demm u tas-sistema limfatika	Anemija (G3/4: 3%); Newtropenija (G3/4: 59.2%); Trombożitopenija (G3/4: 1.6%); Newtropenija bid-deni (G3/4: NA)		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3/4: 0.6%)	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 1.5%)		
Disturbi fis-sistema nervuża	Disgewżja (G3/4: 0.6%); Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: < 0.1%)	Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0%);	Sinkope (G3/4: 0%): Newrotossiċità (G3/4:0 %) Ħedla ta' ngħas (G3/4: 0%)
Disturbi fl-għajnejn	Konġuntivite (G3/4: < 0.1%)	Żieda fid-dmugħ (G3/4: < 0.1%)	
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 0.2%)	
Disturbi vaskulari	Vasodilatazzjoni (G3/4: 0.5%)	Pressjoni baxxa (G3/4: 0%); Flebite (G3/4: 0%);	Edima limfatika (G3/4: 0%)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Sogħla (G3/4: 0%)	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (G3/4: 5.0%); Stomatite (G3/4: 6.0%); Rimettar (G3/4: 4.2%); Dijarea (G3/4: 3.4%); Stitikezza (G3/4: 0.5%)	Ugigħ 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-skeletrali 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'TAXOTERE 75 mg/m² użat flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide f'pazjenti b'kanċer tas-sider li nfirex fil-glandoli limfatiċi tas-sider (TAX 316) u li ma nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider (GEICAM 9805)

Disturbi fis-sistema nervuża
Fl-istudju TAX316, in-newropatija periferika tas-sensazzjoni bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni f'84 pazjent (11.3%) fil-fergħa TAC u fi 15-il pazjent (2 %) fil-fergħa FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 8 snin), in-newropatija periferika tas-sensazzjoni ġiet 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 ġiet 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 konġestiva tal-qalb. Il-pazjenti kollha minbarra pazjent wieħed f'kull fergħa ġew iddijanjostikati b'insuffiċjenza konġestiva tal-qalb wara aktar minn 30 jum tal-perijodu tal-kura. Żewġ pazjenti fil-fergħa tat-TAC u 4 pazjenti fil-fergħa tal-FAC mietu kawża ta' insuffiċjenza tal-qalb.
Fl-istudju GEICAM 9805, 3 pazjenti (0.6 %) fil-fergħa ta' TAC u 3 pazjenti (0.6 %) fil-fergħa ta' FAC żviluppaw insuffiċjenza konġestiva tal-qalb (*congestive heart failure-CHF*) waqt il-perjodu ta' osservazzjoni. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) ebda pazjent ma kellu CHF fil-fergħa TAC u pazjent wieħed fil-fergħa ta' TAC miet kawża ta' kardjomijopatija mwessa' u ġie osservat li pazjent 1 (0.2 %) kien qed ibati minn CHF fil-fergħa FAC.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda
Fl-istudju TAX 316, alopeċja li ppersistit matul il-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament fit-tmiem tal-kimoterapija ġiet irrappurtata f'687 minn 744 pazjent fuq TAC (92.3 %) u 645 minn 736 pazjent (87.6 %) fuq FAC.
Fit-tmiem tal-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament (medjan proprju taż-żmien ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament ta' 8 snin)), l-alopeċja kienet għadha hemm f'29 pazjent fuq TAC (3.9 %) u f'16-il pazjent fuq FAC (2.2%).
Fl-istudju GEICAM 9805, alopeċja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u li ppersistiet waqt il-perjodu ta' osservazzjoni ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja f'49 pazjent (9.2 %) fil-fergħa ta' TAC u f'35 pazjent (6.7 %) fil-fergħa ta' FAC. Alopeċja marbuta mal-mediċina tal-istudju bdiet jew marret għall-agħar waqt il-perjodu ta' osservazzjoni fi 42 pazjent (7.9 %) fil-fergħa ta' TAC u 30 pazjent (5.8 %) fil-fergħa ta' FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) l-alopeċja ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja f'3 pazjenti (0.6 %) fil-fergħa ta' TAC u f'pazjent 1 (0.2 %) fil-fergħa ta' FAC.

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider
F'TAX316, l-amenorreja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u li baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet irrapportata f'202 minn 744 pazjent TAC (27.2 %) u f'125 minn 736 pazjent FAC (17.0 %). L-amenorreja ġiet osservata li kienet għadha hemm fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 8 snin) f'121 pazjent minn 744 pazjent TAC (16.3 %) u f'86 pazjent FAC (11.7 %).
Fl-istudju GEICAM 9805, l-amenorreja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u li baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja fi 18-il pazjent (3.4 %) fil-fergħa ta' TAC u f'5 pazjenti (1.0 %) fil-fergħa ta' FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) l- amenorreja ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja f'7 pazjenti (1.3 %) fil-fergħa ta' TAC u f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa ta' FAC.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata
Fl-istudju TAX316, l-edima periferika li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet osservata f'119 minn 744 pazjent fuq TAC (16%) u f'23 pazjent minn 736 pazjent fuq FAC (3.1 %). Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 8 snin), l-edima periferika kienet għada għaddejja f'19-il pazjent TAC (2.6%) u f'4 pazjenti (0.5%) fil-fergħa FAC.
Fl-istudju TAX316, il-limfoedima li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet irrapportata f'11 minn 744 pazjent fuq TAC (1.5%) u f'pazjent 1 minn 736 pazjent fuq FAC (0.1 %). Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 8 snin), limfoedima kienet osservata li kienet għada għaddejja f'6 pazjenti TAC (0.8%) u f'pazjent 1 (0.1%) fil-fergħa FAC.
Fl-istudju TAX316, l-astinja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet irrapportata f'236 minn 744 pazjent fuq TAC (31.7%) u f'180 minn 736 pazjent fuq FAC (24.5 %). Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 8 snin), l-astinja kienet osservata li kienet għada għaddejja f'29 pazjent TAC (3.9%) u f'16-il pazjent (2.2%) fil-fergħa FAC.
Fl-istudju GEICAM 9805, l-edima periferika li bdiet matul il-perijodu ta' trattament baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa TAC u f'2 pazjenti (0.4 %) fil-fergħa FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) ebda pazjent (0 %) fil-fergħa TAC ma kellu edima periferika u ġiet osservata li kienet għada għaddejja f'pazjent 1 (0.2 %) fil-fergħa FAC.
Limfoedima li bdiet matul il-perijodu ta' trattament baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni f'5 pazjenti (0.9 %) fil-fergħa TAC u f'2 pazjenti (0.4 %) fil-fergħa FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni, il-limfoedima kienet osservata li kienet għada għaddejja f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa TAC u f'pazjent 1 (0.2 %) fil-fergħa FAC.
L-astinja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u ippersistiet waqt il-perjodu ta' osservazzjoni ġiet 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-aħħar 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 ġiet irrappurtata f'3 minn 744 pazjent fuq TAC (0.4 %) u f'1 minn 736 pazjent fuq FAC (0.1 %). Pazjent 1 fuq TAC (0.1 %) u pazjent 1 fuq FAC 90.1 %) mietu minħabba AML matul il-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 8 snin). Is-sindrome majilodisplastik ġie rrappurtat f'2 minn 744 pazjenti fuq TAC (0.3 %) u f'1 minn 736 pazjent fuq FAC (0.1 %).
Wara 10 snin ta' osservazzjoni fl-istudju GEICAM 9805, lewkimja akuta seħħet f'pazjent 1 minn 532 pazjent (0.2 %) fil-fergħa TAC. Ebda każ ma ġie rrapportat f'pazjenti fil-fergħa FAC. Fiż-żewġ gruppi ta' kura, ebda pazjent ma ġie ddijanjostikat bis-sindrome majilodisplastik.

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

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

	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 TAXOTERE 75 mg/m² użat flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet Avversi komuni**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni assoċjata man-newtropenija; Infezzjoni (G3/4: 11.7%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Anemija (G3/4: 20.9%); Newtropenija (G3/4: 83.2%); Trombożitopenija (G3/4: 8.8%); Newtropenija bid-deni	
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva (G3/4: 1.7)	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 11.7%)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 8.7%)	Sturdament (G3/4: 2.3%); Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 1.3%)
Disturbi fl-għajnejn		Tidmigħ miżjud (G3/4: 0%)
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Nuqqas ta' smigħ (G3/4: 0%)
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 1.0%).
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea (G3/4: 19.7%); Tqalligħ (G3/4: 16%); Stomatite (G3/4: 23.7%); Rimettar (G3/4: 14.3%)	Stitikezza (G3/4: 1.0 %); Ugigħ gastro-intestinali (G3/4: 1.0%); Esofaġite/disfaġja/odinofaġja (G3/4: 0.7%)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja (G3/4: 4.0%)	Raxx bil-ħakk (G3/4: 0.7%); Mard tad-dwiefer (G3/4: 0.7%); Esfoljazzjoni tal-ġilda (G3/4: 0%)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letarġija (G3/4: 19.0%); Deni (G3/4: 2.3%); Żamm tal-fluwidu (sever/li jpoġġi l-ħajja f'periklu: 1%)	

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

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

Newtropenija bid-deni u infezzjonijiet assoċjati man-newtropenija ġraw, rispettivament, f'17.2% u 13.5% tal-pazjenti, u dan irrispettiv jekk intużax G-CSF. G-CSF kien użat ghall-profilassi sekondarja f'19.3% tal-pazjenti (10.7% taċ-ċikli). Newtropenija bid-deni u infezzjonijiet assoċjati man-

newtropenija ġraw, rispettivament, fi 12.1% u 3.4% tal-pazjenti, meta dawn irċevew il-profilassi b'G-CSF, fil-waqt li 15.6% u 12.9% tal-pazjenti ma ngħatawx profilassi b'G-CSF (ara sezzjoni 4.2).

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

- Kimoterapija Induttiva sefgwita bi radjuterapija (TAX323)

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet Avversi komuni**	**Reazzjonijiet Avversi mhux komuni**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4:6.3%); Infezzjoni bin-newtropenija		
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluż ċesti u polipi)		Uġigħ tal-kanċer (G3/4: 0.6%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 76.3%) Anemija (G3/4: 9.2%); Trombożitopenija (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-għajnejn		Tidmigħ miżjud Konġuntivite	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Nuqqas ta' smigħ	
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%)	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (G3/4:0.6%) Stomatite (G3/4:4.0%) Dijarea (G3/4:2.9%) Rimettar (G3/4:0.6%)	Stitikezza; Esofaġite/disfaġja/ odinofaġja (G3/4:0.6%); Uġigħ addominali; Dispepsja; Emoraġija gastrointestinali (G3/4:0.6%);	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja (G3/4:10.9%)	Raxx bil-ħakk; Ġilda xotta; Ġilda esfoljattiva (G3/4:0.6%)	
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*		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 ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 3.6%);	Infezzjoni bin-newtropenija	
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Uġigh tal-kanċer (G3/4: 1.2%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 83.5%); Anemija (G3/4: 12.4%); Trombożitopenija (G3/4: 4.0%) Newtropenija bid-deni		
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 12.0%)		

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Disgewżja /Parosmja (G3/4: 0.4%); Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 1.2%)	Sturdament (G3/4: 2.0%) Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0.4%);	
Disturbi fl-għajnejn		Tidmigħ miżjud;	Konġuntivite
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Nuqqas ta' smigħ (G3/4: 1.2%);		
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 2.0%)	Mard iskemiku tal-mijokardju
Disturbi vaskulari			Disturbi fil-vini
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (G3/4: 13.9%); Stomatite (G3/4: 20.7%); Rimettar (G3/4: 8.4%) Dijarea (G3/4: 6.8%); Esofaġite/disfaġja/ odinofaġja (G3/4: 12.0%); Stitikezza (G3/4: 0.4%);	Dispepsja (G3/4: 0.8%); Ugigħ gastro-intestinali (G3/4: 1.2%); Emoraġija gastrointestinali (G3/4: 0.4%)	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja (G3/4: 4.0%); Raxx bil-ħakk;	Ġilda xotta; Deskwamazzjoni tal-ġilda	
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*		Majalġja (G3/4: 0.4%)	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letarġija (G3/4: 4.0%); Deni (G3/4: 3.6%); Żamm tal-fluwidu (G3/4: 1.2%); Edima (G3/4: 1.2%)		
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-piż		Żieda fil-piż

<u>L-esperjenza wara li tpoġġa fis-suq</u>

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

Disturbi fis-sistema immuni
Xi każijiet ta' xokk anafilattiku, x'imdaqqiet fatali, kienu irrapportati.
Ġew irrapportati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (frekwenza mhux magħrufa) b'docetaxel f'pazjenti li qabel kellhom reazzjonijiet ta' sensittività 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'imdaqqiet waqt l-infużjoni tal-prodott mediċinali.

Disturbi fl-għajnejn
Każijiet rari ħafna ta' disturbi viżivi li jgħaddu (leħħiet, dawl ileħħ u skotomata) li tipikament ġraw waqt l-infużjoni tal-prodott mediċinali, u assoċjati flimkien ma' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, kienu irrapportati. Dawn kienu riversibbli hekk kif twaqqfet l-infużjoni. Każijiet rari ta' tidmigħ b'konġuntivite jew mingħajrha, bħal każijiet ta' mblokkar tal-pajp tad-dmugħ, li jqattar fl-imnieħer, u b'hekk irriżulta f'tidmigħ eċċessiv, kienu rarament irrapportati. Ġew irrappurtati każijiet ta' edima makulari ċistojde (CMO) f'pazjenti kkurati b'docetaxel.

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika
Każijiet rari ta' effetti tossiċi fuq il-widna, nuqqas u/jew telf tas-smigħ kienu irrapportati.

Disturbi fil-qalb
Każijiet rari ta' infart mijokardijaku kienu irrapportati.
Ġiet irrapportata arritmija ventrikulari inkluż takikardija ventrikulari (frekwenza mhux magħrufa) ,xi kultant fatali, f'pazjenti ttrattati b'docetaxel f'skedi ta' dożaġġi li fihom taħlita ta' doxorubicin, 5-fluorouracil u/ jew cyclophosphamide.

Disturbi vaskulari
Ġrajjiet tromboemboliċi kienu rarament irrapportati.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali
Sindromu ta' distress respiratorju akut u każijiet ta' pnewmonite/pnewmonja interstizjali, mard interstizjali tal-pulmun, fibroži tal-pulmun u insuffiċjenza respiratorja , xi kultant fatali, kienu rarament irrapportati. Każijiet rari ta' pnewmonite dovut għar-radjazzjoni ġew irrapportati f'pazjenti li fl-istess ħin kienu qed jirċievu r-radjuterapija.

Disturbi gastro-intestinali
Ġew irrapportati każijiet rari ta' enterokolite, inkluż kolite, kolite iskemika u enterokolite newtropenika li jistgħu jirriżultaw fatali (frekwenza mhux magħrufa).
Ġew irrapportati okkorrenzi rari ta' deidrazzjoni bħala konsegwenza ta' ġrajjiet 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 Pustulloži Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) kienu ġew irrapportati b'docetaxel.

B'docetaxel, ġew irrapportati tibdil tat-tip sklerodermali, ħafna drabi wara limfedima periferali. Ġew irrapportati każijiet ta' alopeċja permanenti (frekwenza mhux magħrufa).

Disturbi fil-kliewi 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.

Disturibi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata
Recall phenomena tar-radjazzjoni kienu rarament irrapportati.
Reazzjoni f'sit tal-injezzjoni ta' titqiba preċedenti (terġa' sseħħ reazzjoni f'sit ta' estravażjoni preċedenti wara l-għoti ta' docetaxel f'sit differenti) ġiet osservata f'sit ta' estravażjoni preċedenti (frekwenza mhux magħrufa).
Iż-żamm tal-fluwidu ma kienx akkompanjat ma' ġrajjiet akuti ta' oliguria jew pressjoni baxxa tad-demm. Id-deidrazzjoni u l-edima pulmonari kienu rarament irrapportati.

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni
Ġew irrapportati każijiet ta' żbilanċ fl-elettroliti. Ġew irrappurtati każijiet ta' iponatrimja, l-aktar assoċjati b'deidratazzjoni, rimettar u pulmonite. Ġew osservati ipokalimja, ipomanjesimja u ipokalċimja, ħafna 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-skeletriku
Mijosite ġiet irrapportata b'docetaxel (frekwenza mhux magħrufa).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati
Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 jirrappurtaw 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 speċjaliżżat u l-funzjoni ta' l-organi vitali għandha tkun immoniterjata. F'każijiet ta' dożaġġ eċċessiv, il-ġrajjiet avversi jistgħu jiġu mistennija li jmorru għall-agħar. Il-kumplikazzjonijiet primarji u antiċipati ta' doża eċċessiva jikkonsistu f'trażżin tal- mudullun ta' l-għadam, newrotossiċità periferika u infjammazjoni tal-mukoża. Il-pazjenti għandhom jingħataw il-G-CSF terapewtikament mill-aktar fis possibbli wara li tkun skoperta li ngħatat doża eċċessiva. Miżuri oħra sintomatiċi u xierqa għandhom jittieħdu, skont kif inhu meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi
Kategorija farmako-terapewtika: 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 jħarbat 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 klonoġeniċi 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'attivita fuq it-tumuri esperimentali, kontra tumuri mlaqqmin u avvanzati derivati mill-ġrieden u mill-bnedmin.

Effikaċja klinika u sigurtà

Il-kanċer tas-sider

TAXOTERE użat flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide: terapija miżjuda

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

Id-data minn studju f'ċentri multipli, fejn kemm il-pazjenti kif ukoll l-investigaturi kienu jafu x'mediċini qed jintużaw, u l-pazjenti tqassmu mingħajr għażla, isaħħu l-użu ta' docetaxel għat-trattament miżjud f'pazjenti li għandhom kanċer tas-sider li nfirex fil-glandoli limfatiċi u li huwa operabbli b'KPS ta' ≥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 newtropenija komplikata (newtropenija bid-deni, newtropenija fit-tul jew infezzjoni). Il-pazjenti fil-fergħa TAC irċevew 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-radjuterapija miżjuda kienet preskritta skont il-prattiċi awtorevoli fiċ-ċentri li ipparteċipaw fl-istudji u dan ingħata lil 69% tal-pazjenti li ħadu TAC u 72% tal-pazjenti li ħadu FAC. Saru żewġ analisi temporanji u analisi finali waħda. L-ewwel analisi temporanja ġiet 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' viżti ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament (sakemm ma kellhomx ġrajja DFS jew ma marrux aktar għall-viżti ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament). Is-sopravivenza mingħajr mard (DFS) kienet il-punt tal-waqfien ewlieni tal-effikaċja u s-sopravivenza totali (OS) kienet il punt tal-waqfien sekondarju tal-effikaċja.

L-analisi finali saret b'perijodu ta' osservazzjoni medjan attwali ta' 96 xahar. Is-sopravivenza ikkaratteriżżata minn nuqqas tal-marda kienet b'mod sinifikattiv itwal fil-fergħa TAC meta kienet imqabbla mal-fergħa FAC. L-inċidenza tar-rikaduta hekk kif għaddew 10 snin tnaqqas fil-pazjenti li rċevew TAC meta mqabbel ma' dawk li rċevew FAC (39% kontra 45%, rispettivament) li tfisser riskju assolut imnaqqas b'6% (p = 0.0043). Sopravivenza totali wara 10 snin kienet kibret b'mod sinifikattiv b'TAC meta mqabbla ma' FAC (76% kontra 69% rispetivament) 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 analiżżati:

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

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

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

Tagħrif minn studju li sar f'ċentri multipli, fejn kemm il-pazjenti kif ukoll l-investigaturi kienu jafu x'mediċini qed jintużaw u fejn il-pazjenti tqassmu b'mod arbitrarju, isaħħah l-użu ta' TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m^2 mogħti siegħa wara doxorubicin 50 mg/m^2 u cyclophosphamide 500 mg/m^2 (539 pazjent fil-fergħa tat-TAC), jew doxorubicin 50 mg/m^2 segwit minn fluorouracil 500 mg/m^2 u cyclosphosphamide 500 mg/m^2 (521 pazjent fil-fergħa tal-FAC), bħala kura miżjuda f'pazjenti b'kanċer operabbli fis-sider li ma nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider u li għandhom riskju għoli ta' rikaduta skont il-kriterji St.Gallen tal-1998 (daqs tat-tumur >2 cm u/jew RE u RP negattivi u/jew grad għoli istoloġiku/nukleari (grad 2 sa 3) u /jew età <35 years). Iż-żewġ skedi ta' dożaġġ ġew mogħtija darba kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli. TAXOTERE ġie mogħti bħala infużjoni ta' siegħa, il-prodotti mediċinali kollha l-oħra ġew mogħtija minn ġol-vini fil-jum 1 kull tliet ġimgħat. Il-prevenzjoni primarja permezz ta'G-CSF ġiet magħmula obbligatorja fil-fergħa tat-TAC wara li b'mod arbitrarju ġew magħżula 230 pazjent. L-inċidenza ta' newtropenja ta' Grad 4, newtropenja bid-deni u infezzjoni newtropenika naqset fil-pazjenti li rċevew 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+ irċevew tamoxifen 20 mg darba kuljum għal 5 snin. Ġiet miżjuda t-terapija ta' radjazzjoni skont il-linji gwida li kien hemm fl-istituzzjonijiet li ħadu parti fl-istudju u ġiet mogħtija lis-57.3% tal-pazjenti li rċevew it-TAC u lill-51.2% tal-pazjenti li rċevew il-FAC.

Saret analiżi waħda primarja u analiżi waħda aġġornata. L-analiżi primarja saret meta l-pazjenti kollha kienu ġew osservati għal aktar minn 5 snin (medjan taż-żmien ta' osservazzjoni ta' 77 xahar). L-analiżi aġġornata saret meta l-pazjenti kollha waslu sal-vista ta' 10 snin (medjan taż-żmien ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) (ħlief jekk kellhom każ ta' DFS jew ma kinux baqgħu imorru għall-osservazzjoni). Sopravivenza ħielsa 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 ħielsa 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' dawk 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 dawk

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 fergħat 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-fergħa ta' TAC u 91.4 % fil-fergħa ta' FAC, fil-punt tat-8 sena ta' osservazzjoni, u 91.3 % fil-fergħa ta' TAC u 89 % fil-fergħa ta' FAC, fil-punt tal-10 sena ta' osservazzjoni.

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

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

<u>Analiżi ta' Gruppi Sekondarji-Studju ta' Terapija Miżjuda f'Pazjenti b'Kanċer tas-Sider li ma nfirixx fil-Glandoli Limfatiċi (Analiżi Intenzjoni-biex-Tikkura)</u>

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

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

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

	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 cyclophospamide
CI = confidence interval; RE = riċettur tal-estroġenu
RP = riċettur tal-proġesteron
[a] RE/RP-negattiv jew Grad 3 jew daqs tat-tumur >5 cm

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

TAXOTERE meta jintuża waħdu

Saru żewġ studji fil-fażi III, t'għamla komparattiva u magħmula mingħajr għażla, fejn kien hemm total ta' 326 suġġetti fejn it-trattament oriġinali kien b'sustanzi ċitotossiċi 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/m^2 kull 3 ġimgħat.

F'dawk il-pazjenti li kienu ħadu l-kors bis-sustanza alkylating, li falla, docetaxel kien imqabbel ma' doxorubicin (75 mg/m^2 kull 3 ġimgħat). Mingħajr m'affettwa iż-żmien totali tas-sopravivenza (għal docetaxel 15-il xahar kontragħal doxorubicin 14-il xahar, p = 0.38), jew iż-zmien sakemm javvanza t-tumur (b'docetaxel 27 ġimgħa kontra li d-doxorubicina kien ta' 23 ġimgħa, p = 0.54), docetaxel wera rata ta' rispons aktar għolja (52% kontra 37%, p = 0.01) u qassar iż-żmien għar-rispons (12-il ġimgħa vs 23 ġimgħa, p = 0.007). Tliet pazjenti fuq docetaxel (2%) ma komplewx il-kura minħabba żamm ta' fluwidu, waqt li 15-il pazjent fuq id-doxorubicin (9%) waqfu l-kura minħabba tossiċità kardijaka (tliet każijiet fatali ta' insuffiċenza konġestiva 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/m^2 kull 6 ġimgħat u 6 mg/m^2 kull 3 ġimgħat). Docetaxel żied 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' pacilitaxel fit-trattament ta' kanċer tas-sider avvanzat, f'pazjenti li t-terapija preċedenti kellha tinkludi xi anthracycline. It-total ta' 449 pazjenti kienu mqassma, mingħajr għażla,

biex jirċievu jew docetaxel 100 mg/m^2 li tingħata bħala infużjoni tul siegha, jew paclitaxel 175 mg/m^2 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 ghall-avvanz (24.6 ġimgħat kontra 15.6 ġimgħat; p < 0.01) u ż-zmien medjan ta' kemm għexu (15.3 xhur kontra 12.7 xhur; p = 0.03).
Aktar ġrajjiet avversi ta' grad 3/4 kienu innotati b'docetaxel bħala monoterapija (55.4%) meta mqabbel ma' paclitaxel (23%).

TAXOTERE użat flimkien ma' doxorubicin

Studju wieħed kbir fil-faži III, li sar mingħajr għażla, involva 429 pazjent b'mard metastatiku li ma kienux ittrattati preċedentement. Dawn ingħataw doxorubicin (50 mg/m^2) flimkien ma' docetaxel (75 mg/m^2) (il-fergħa AT) kontra doxorubicin (60 mg/m^2) flimkien ma' cyclophosphamide (600 mg/m^2) (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 ogħla 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 ogħla ta' newtropenija severa (90% kontra 68.6%), newtropenija bid-deni (33.3% kontra 10%), infezzjoni (8% kontra 2.4%), dijareja (7.5% kontra 1.4%), astenja (8.5% kontra 2.4%) u uġigħ (2.8% kontra 0%), mill-fergħa AC. Minn naħa l-oħra, il-fergħa AC uriet inċidenza ogħla ta' anemija severa (15.8% kontra 8.5%) mill-fergħa AT, kif ukoll inċidenza ogħla ta' tossiċita severa kardijaka: insuffiċenza konġestiva tal-qalb (3.8% kontra 2.8%), ir-rata assoluta tal-LVEF tnaqqset ≥ 20% (13.1% kontra 6.1%), ir-rata assoluta tal-LVEF tnaqqset ≥ 30% (6.2% kontra1.1%). Imwiet minn kawża tossika ġraw f'pazjent wieħed fil-fergħa AT (insuffiċjenza konġestiva tal-qalb) u f'4 pazjenti fil-fergħa AC (1 dovut għal xokk settiku u 3 minħabba insuffiċenza konġestiva tal-qalb).
Fiż-żewġ friegħi, il-kwalità tal-ħajja imkejjla mil-kwestjonarju tal-EORTC, kienet komparabbli u stabbli waqt it-trattament u l-visti sussegwenti.

TAXOTERE użat flimkien ma' trastuzumab

Docetaxel użat flimkien ma' trastuzumab kien studjat fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, liema tumuri kienu jipproduċu HER 2, u li precedentement ma rċevewx il-kimoterapija għal mard metastatiku. Mija sitta u tmenin (186) pazjent kienu mqassma mingħajr għażla biex jieħdu docetaxel (100 mg/m^2) 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 pivitali kien l-immuno-kimika fil-ħistoloġija (IHC). Minoranza ta' pazjenti kienu ittestjati bl-użu ta' *fluorescence in-situ hybridization* (FISH). F'dan l-istudju, 87% tal-pazjenti kellhom mard li kien IHC 3+, u 95% tal-pazjenti li dahlu fl-istudju kellhom mard li kien IHC 3+ u/jew FISH pożittiv. Ir-riżultati ta' effikaċja huma mogħtija fil-qosor fit-tabella murija hawn taħt:

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

TTP=iż-żmien għal progressjoni; "ne" jindika li ma setax ikun stmat jew li ma kienx għadu milħuq
[1]Sett sħiħ ta' l-analiżi (bit-tir ta' fejqan)
[2]Is-sopravivenza medjana u stmata

TAXOTERE użat flimkien ma' capecitabine

It-data minn studju wieħed f'ċentru multipli fil-fażi III, ta' studju kliniku, u li sar mingħajr għażla u li kien ikkontrollat, issostni l-użu ta' docetaxel flimkien ma' capecitabine għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat lokalment jew dak metastatiku, wara li falliet il-kimoterapija ċitotossika, inkluża anthracycline. F'dan l-istudju, 255 pazjent kienu mqassmin, mingħajr għażla, għall-kura b'docetaxel (75 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fuq perijodu ta' siegħa, kull 3 ġimgħat) u capecitabine (1250 mg/m^2 darbtejn kuljum għal ġimgħatejn, segwit b'perijodu ta' waqfien għal ġimgħa). 256 pazjent kienu mqassmin, mingħajr għażla, għall-kura b'docetaxel biss (100 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' siegħa kull 3 ġimgħat). Is-sopravivenza kienet superjuri tal-fergħa fliemkien bit-trattament ta' docetaxel + capecitabine flimkien (p = 0.0126). Is-sopravivenza medjana kienet ta' 442 jum (docetaxel + capecitabine) kontra 352 jum (docetaxel waħdu). Ir-rati totali u oġġettivi ta' rispons fil-popolazzjoni mqassma mingħajr għażla (kif stmat mill-investigatur) kienu 41.6% (docetaxel + capecitabine) kontra 29.7% (docetaxel waħdu); p = 0.0058. Iż-żmien biex jintlaħaq il-mard progressiv kien superjuri bid-docetaxel u capecitabine flimkien (p < 0.0001).
It-tul ta' żmien medjan għal progressjoni kien ta' 186 jiem (docetaxel + capecitabine) kontra ta' 128 jiem (b'docetaxel biss).

<u>*Kanċer tal-pulmun li mhux ikkaratterizzat b'ċelluli żgħar*</u>

Pazjenti ittrattati preċedentement bil-kimoterapija u bir-radjuterapija jew mingħajrha

F'studju fil-fażi III, f'pazjenti ttrattati preċedentement, 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/m^2 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-uġigħ (p <0.01), sustanzi ghall-ugigħ 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/m^2, komparat ma dawk fuq l-AKS.

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

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

Fl-istudju fil-fażi III, 1218-il pazjent li kellhom tumur li ma jistax jitneħħa kiruġikament, kategorija IIIB jew IV NSCLC, b'KPS ta' 70% jew akbar, u li ma rċevewx kimoterapija preċedenti għal din il-kundizzjoni, kienu mqassmin, mingħajr għażla, jew fi ġrupp li ħa it-docetaxel (T) f'doża ta' 75 mg/m^2 bħala infużjoni tul siegħa, segwita immedjatament b'cisplatin (Sis) 75 mg/m^2 li ngħata fuq perjodu ta'

bejn 30 sa 60 minuta kull 3 ġimgħat (TCis), jew docetaxel 75 mg/m^2 bħala infużjoni fil vini f'tul ta' siegħa, flimkien ma' carboplatin (AUC 6 mg/ml.minuta) li ngħata f'30 sa 60 minuta kull 3 ġimgħat, jew vinorelbine (V) 25 mg/m^2, mogħti tul 6 sa 10 minuti fil-jiem 1, 8, 15 u 22, segwit b'cisplatin 100 mg/m^2 li ngħata 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	Analiżi statistika
Sopravivenza totali (L-aħħar stadju primarju tal-proċess):			
Sopravivenza medjana (xhur)	11.3	10.1	Riskju Proporzjonali: 1.122 [97.2% CI: 0.937; 1.342]*
Sopravivenza ta' Sena (%)	46	41	Differenza fit-Trattament: 5.4% [95% CI: -1.1; 12.0]
Sopravivenza ta' Sentejn (%)	21	14	Differenza fit-Trattament: 6.2% [95% CI: 0.2; 12.3]
Il-ħin medjan għall-progressjoni (ġimgħat):	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-uġigħ, 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-riżultati 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 reżistenti 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 reżistenti għall-kastrazzjoni kienu studjati f'ċentri multipli, mingħajr għażla tal-pazjenti, fl-istudju fażi III (TAX 327). Total ta' 1006 pazjenti b'KPS ≥ 60 kienu mqassma mingħajr għażla fi gruppi ta' trattament kif deskritt hawn taħt:

- Docetaxel 75 mg/m^2 kull 3 ġimgħat għal 10 ċikli.
- Docetaxel 30 mg/m^2 li ngħata kull ġimgħa, għall-ewwel 5 ġimgħat, f'ċiklitwil ta' 6 ġimghat, mogħti għal 5 ċikli.
- Mitoxantrone 12 mg/m^2 mogħti kull 3 ġimghat għal 10 ċikli.

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

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

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

†*Stratified log rank test*
**Threshold for statistical significance=0.0175*
***PSA: Prostate-Specific Antigen*

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

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

Kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv għall-ormon

Studju STAMPEDE

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

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

L-iskeda ta' docetaxel ġiet 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 irċevew kura standard waħidha.

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

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

L-effikaċja ta’ docetaxel flimkien ma’ prednisone jew prednisolone u kura standard fit-trattament ta’ pazjenti b’kanċer tal-prostata metastatiku 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) ***95% CI***	62 51-73	43 40-48
Adjusted hazard ratio 95% CI p-value[a]	0.76 (0.62-0.92) 0.005	
Sopravivenza mingħajr ebda inċident[b] 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 u aġġustat għal kull fattur ta’ klassifikazzjoni (ħlief terapija ormonali miċ-ċentru u ppjanat) u kklassifikat skont il-perjodu ta’ prova

[b] Sopravivenza mingħajr ebda inċident: iż-żmien mill-għażla b’mod arbitraju sal-ewwel evidenza ta’ mill-inqas wieħed 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-skeletru jew mewt mill-kanċer tal-prostata.

Studju CHAARTED

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

- ADT + docetaxel 75 mg/m² mogħti fil-bidu ta’ ADT, amministrat kull 3 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’ docetaxel kontra l-fergħa ta’ kontroll huma mqassra fit-tabella li ġejja:

L-effikaċja ta' docetaxel u ADT fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv 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	--
Rispons ta' PSA ** wara 6 xhur – N(%)	127 (32.0)	77 (19.6)
p-value[a]*	<0.0001	--
Rispons ta' PSA ** wara 12-il xahar – N(%)	110 (27.7)	66 (16.8)
p-value[a]*	<0.0001	--
Żmien sa kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni[b]		
Medjan (xhur)	20.2	11.7
95% CI	(17.2-23.6)	(10.8-14.7)
Adjusted hazard ratio	0.61	--
95% CI	(0.51-0.72)	--
p-value[a]*	<0.0001	--
Żmien sa progressjoni klinika[c]		
Medjan (xhur)	33.0	19.8
95% CI	(27.3-41.2)	(17.9-22.8)
Adjusted hazard ratio	0.61	--
95% CI	(0.50-0.75)	--
p-value[a]*	<0.0001	--

[a] Żmien sakemm iseħħ 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-Antiġen Speċifiku għall-Prostata: PSA level <0.2 ng/mL ittestjat f'żewġ okkażjonijiet konsekuttivi mill-inqas 4 ġimgħat il-bogħod minn xulxin.

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

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

Adenokarċinoma ta' l-istonku

L-istudju f'ċentri multipli fejn kemm l-investigatur kif ukoll il-pazjent kienu jafu x'mediċini kienu qed jintużaw, u li il-pazjenti tqassmu f'gruppi 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/m^2 fl-ewwel jum) flimkien ma' cisplatin (C) (75 mg/m^2 fl-ewwel jum) u 5-fluorouracil (F) (750 mg/m^2 kuljum għal 5 ijiem), jew cisplatin (100 mg/m^2 fl-ewwel jum) u 5-fluorouracil (1000 mg/m^2 kuljum għal 5 ijiem). It-tul ta' ċiklu ta' trattament kien ta' 3 ġimgħat fil-fergħa TCF u 4 ġimgħat għal fergħa CF. In-numru medjan ta' ċikli li ngħataw lil kull pazjent kien ta' 6 (b'medda ta' 1-16) għall-fergħa TCF, meta mqabbel ma' 4 (b'medda ta' 1-12) għall-fergħa CF. Iż-żmien li ħa t-tumur biex avvanza (TTP) kien l-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 taħt fit-tabella li tmiss:

L-Effikaċja ta' docetaxel fit-trattament ta' pazjenti b'adenokarċinoma 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) *p-value	1.473 (1.189-1.825) 0.0004	
Sopravivenza medjana (xhur) (95%CI) Estimu ta sentejn (%)	9.2 (8.38-10.58) 18.4	8.6 (7.16-9.46) 8.8
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI) *p-value	1.293 (1.041-1.606) 0.0201	
Ir-rata totali ta' rispons (CR+PR) (%) p-value	36.7 0.0106	25.4
Mard progressiv bħala l-aħjar rispons totali (%)	16.7	25.9

*Unstratified logrank test

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

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

Il-kwalità sħiħa tal-ħajja (QoL) u r-riżultati tal-benefiċċju kliniku konsistentement indikaw titjib favur il-fergħa ta' TCF. Il-pazjenti ittrattati b'TCF kellhom żmien itwal biex jaslu għal-deterjorament definittiv ta' 5% ta' l-istat globali ta' saħħa fil-kwestjonarju QLQ-C30 (p = 0.0121) u żmien itwal biex jeħżienu 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 faži III ta' studju magħmul minn ċentri multipli, fejn kemm l-investigatur kif ukoll il-pazjent kienu jafu x'mediċini qed jintużaw, u fejn il-pazjenti tqassmu mingħajr għażla (TAX323). F'dan l-istudju, 358 pazjent li kellhom SCCHN

inoperabbli u lokalment avvanzat u b'performance status ta' WHO ta' 0 jew 1, tqassmu lil waħda miż-żewġ frieġhi tat-trattament mingħajr għażla. Pazjenti tal-fergħa ta' docetaxel ingħataw docetaxel (T) 75 mg/m^2, segwit minn cisplatin (P) 75 mg/m^2, segwit minn 5-fluorouracil (F) 750 mg/m^2 kuljum bħala infużjoni kontinwa għal 5 ijiem. Din is-sistema ta' kura ingħatat kull tliet ġimgħat għal 4 ċikli fil-każ li, ta' l-anqas, rispons ċkejken kien ikun osservat wara żewġ ċikli (≥ 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/m^2 segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 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 (≥ 25% tnaqqis fid-daqs tat-tumur permezz ta' kejl f'żewġ dimensjonijiet). Fit-tmiem tal-kimoterapija, b'intervall minimu ta' 4 ġimgħat u intervall massimu ta' 7 ġimgħat, il-pazjenti fejn it-tumur m'avvanzax, ingħataw ir-radjuterapija (RT), skont il-gwidi stabbiliti, għal 7 ġimgħat (PF/RT). It-terapija lokoreġjonali bir-radjazzjoni kienet mogħtija jew permezz ta' sistemi ta' frazzjoni konvenzjonali (1.8 Gy - 2.0 Gy darba kuljum, 5 ijiem fil-ġimgħa sa doża totali ta' 66 to 70 Gy), jew bħala terapija ta' radjazzjoni mgħaġġla/iperfrazzjonata (darbtejn kuljum, b'intervall minimu ta' interfraction ta' 6 sigħat, 5 ijiem fil-ġimgħa). Total ta' 70 Gy kien irrakkomandat għal sistemi ta' trattamenti mgħaġġla u 74 Gy ghal skemi iperfrazzjonati. It-tneħħija kirurġika tat-tumur kienet permessa wara l-kimoterapija, qabel jew wara r-radjuterapija. Il-pazjenti tal-fergħa ta' TPF irċevew il-profilassi bl-antibijotiċi permezz ta' ciprofloxacin 500 mg oralment darbtejn kuljum għal 10 ijiem, mibdi fil-hames jum ta' kull ċiklu, jew l-ekwivalenti. L-aħħar stadju primarju tal-proċess f'dan l-istudju, is-sopravivenza mingħajr l-avvanz (PFS), kien b'mod sinifikattiv itwal tal-fergħa ta' TPF, meta mqabbel mal-grupp ta' PF, p = 0.0042 (PFS medjan: 11.4 kontra 8.3 xhur, rispettivament) b'tul ta' żmien sħiħ u medjan ta' osservazzjoni wara l-kura ta' 33.7 xhur. Is-sopravivenza totali u medjana kienet anke b'mod sinifikattiv itwal fil-każ tal-grupp TPF, meta mqabbel ma' dak tal-fergħa PF (OS medjan: 18.6 kontra 14.5 xhur, rispettivament), b'tnaqqis tar-riskju ta' mortalità b'28%, p = 0.0128. Ir-riżultati ta' l-effikaċja huma murija fit-tabella hawn taħt:

<u>L-Effikaċja ta' docetaxel fit-trattament induttiv ta' pazjenti b'SCCHN inoperabbli u lokalment avvanzat (Analiżi bl-Iskop li Titratta)</u>

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 sħiħ bil-kimoterapija (%) (95%CI)	67.8 (60.4-74.6)	53.6 (46.0-61.0)
***p-value	0.006	
L-aħjar rizultat sħiħ bit-trattament studjat [kimoterapija +/- radjuterapija] (%) (95%CI)	72.3 (65.1-78.8)	58.6 (51.0-65.8)
***p-value	0.006	
It-tul medjan taż-żmien għar-rispons tal-kimoterapija ± radjuterapija (xhur) (95%CI)	n = 128 15.7 (13.4-24.6)	n = 106 11.7 (10.2-17.4)
Il-proporzjon tar-riskju	0.72	

(95%CI)	(0.52-0.99)
**p-value	0.0457

Proporzjon ta’ riskju ta’ anqas minn 1 huwa favur docetaxel + cisplatin + 5-FU
*Cox model (aġġustament għas-sit tat-tumur Primarju, T and N stadji kliniċi u PSWHO)
**Logrank test
***Chi-square test

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

Il-parametri tal-benefiċċju kliniku
L-iskaletti ta’ l-iskala ta’ l-istatus ta’ kapaċità, għar-ras u l-għonq (PSS-HN), maħduma biex jitkejlu l-ftehim fid-diskors, il-kapaċità biex wieħed jiekol fil-publiku, u jsegwi dieta normali, kienu b’mod sinifikattiv favur TPF meta mqabbel ma’ PF.
Iż-żmien medjan ghall-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-uġigħ tjiebet waqt it-trattament fiż-żewġ gruppi li jindika l-immaniġġar adegwat ta’ l-uġigħ.

- Kimoterapija Induttiva segwita bi kimoradjuterapija (TAX324)

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 avvanzat kienu evalwati fil fażi III ta’ studju, open-label magħmul minn ċentri multipli, u fejn il-pazjenti tqassmu mingħajr għażla (TAX324). F’dan l-istuduju, 501 pazjent li kellhom SCCHN inoperabbli u lokalment avvanzat u b’performance status ta’ WHO ta’ 0 jew 1, tqassmu lil waħda miż-żewġ frieġhi 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-sigurta’ konsidrata 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/m^2 bħala infużjoni fil-vini fl-ewwel jum segwit minn cisplatin (P) 100 mg/m^2 li jingħata bħala infużjoni fil-vini fuq tul ta’ 30 minuta sa 3 sigħat, segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 kuljum bħala infużjoni kontinwa minn jum 1 sa jum 4. Iċ-ċikli ngħataw ripetutament kull tliet ġimgħat għal 3 ċikli.. Il-pazjenti kollha fejn it-tumur m’avvanzax, ingħataw (CRT), skont il-protokol (TPF/CRT). Pazjenti tal-fergħa kompettitiva rċevew cisplatin (P) 100 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fuq tul ta’ 30 minuta sa 3 sigħat f’jum 1, segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 kuljum bħala infużjoni kontinwa minn jum 1 sa jum 5. Iċ-ċikli ngħataw ripetutament kull tliet ġimgħat għal 3 ċikli.. Il-pazjenti kollha fejn il-marda m’avvanzatx ingħataw CRT skont il-protokoll (PF/CRT). Pazjenti fi zewġ frieġhi 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 dożi. Ir-radjazzjoni kienet mogħtija permess ta’ apparat megavoltage b’użu kuljum ta frazzjoni (2 Gy kull jum, 5 jiem fil-ġimgħa għal 7 ġimgħat, għad doża totali ta’ 70-72 Gy). Il-kirurġija fuq sit primarju tal-marda u/jew l-għonq huwa kunsidrat f’kull ħin 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 murija fit-tabella hawn taħt:

L-Effikaċja ta' docetaxel fit-trattament induttiv ta' pazjenti b'SCCHN inoperabbli u lokalment avvanzat (Analiżi 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) *p-value	0.70 (0.54-0.90) 0.0058	
PFS madjana (xhur) (95%CI)	35.5 (19.3-NA)	13.1 (10.6-20.2)
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI) **p-value	0.71 (0.56-0.90) 0.004	
L-aħjar rizultat sħiħ (CR + PR) bil-kimoterapija (%) (95%CI)	71.8 (65.8-77.2)	64.2 (57.9-70.2)
***p-value	0.070	
L-aħjar rizultat sħiħ (CR + PR) bit-trattament studjat [kimoterapija +/- kimoradjuterapija] (%) (95%CI)	76.5 (70.8-81.5)	71.5 (65.5-77.1)
***p-value	0.209	

Proporzjon ta' riskju ta' anqas minn 1 huwa favur docetaxel + cisplatin + fluorouracil
*Log-rank test mhux aġġustat
**Logrank test mhux aġġustat, mhux aġġustat għal paraguni multipli
***Chi-square test, mhux aġġustat għal paraguni multipli
NA - Ma jgħoddx f'dan il-każ.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini neħħiet l-obbligu li għandhom jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'TAXOTERE 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 nasofariġijali 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/m^2 fil-fażi I ta' l-istudji. Il-profil kinetiku ta' docetaxel huwa indipendenti mid-doża użata u huwa konsistenti ma' mudell farmakokinetiku bi tliet oqsma, biż-żmien kemm idum biex jonqos bin-nofs fil-livell tad-demm għall-fażijiet (terminali) α, β u γ huwa ta' 4 minuti, 36 minuta u bejn 11.1 u 17.5 sigħat, rispettivament, meta ttieħdu kampjuni sa 24 siegħa. Studju addizzjonali li stima l-farmakokinetika ta' docetaxel b'dożi simili (75 – 100 mg/m^2) f'pazjenti, iżda fuq intervall itwal ta' żmien (fuq perjodu ta' 22 jum) sab medja ta' ħin terminali itwal ta' bejn 91 u 120 siegħa li fiha s-sustanza fid-demm damet biex tonqos bin-nofs ta' bejn 91 u 120 siegħa li fiha s-sustanza fid-demm damet biex tonqos bin-nofs. Il-fażi 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/m^2 li ngħatat bħala infużjoni fi żmien siegħa, l-ogħla livell medju fil-plażma kien ta' 3.7 μg/ml b'AUC korrispondenti ta' 4.6 sigħat.μg/ml. Il-valuri medji tat-tneħħija totali

mill-ġisem u l-volum ta' distribuzzjoni meta jintlaħaq stat stabbli u miżmum kienu 21 l/siegħa/m^2 u 1131 l, rispettivament. Varjazzjoni bejn individwu u ieħor fit-tneħħija totali tas-sustanza mill-ġisem kien ta' madwar 50%. Docetaxel huwa iktar minn 95% marbut mal-proteini tal-plażma.

Eliminazzjoni

Studju b'^{14}C-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 ngħatat, rispettivament. Madwar 80% tar-radjuattività irkuprata fl-ippurgar titneħħa waqt l-ewwel 48 siegħa bħala prodott metaboliku inattiv, wieħed ewlieni u tliet prodotti oħra inattivi u minuri, kif ukoll ammonti żgħar ħafna ta' prodott mediċinali mhux mibdula.

Popolazzjonijiet speċjali

Età u sess
Analiżi farmakokinetika tmexxiet f'popolazzjoni ta' 577 pazjent fuq docetaxel. Il-parametri farmakokinetiċi stmati b'dan il-mudell kienu viċin ħafna għal dawk stmati mill-istudji fil-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 suġġestiv ta' indebolimenttal-fwied minn grad ħafif sa moderat , (ALT, AST ≥ 1.5 drabi ta' l-OLN assoċjat ma' livelli ta' l-enzima alkaline phosphatase ≥ 2.5 drabi ta' l-OLN), it-tneħħija totali tbaxxiet b'medja ta' 27% (ara sezzjoni 4.2).

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

Terapija flimkien ma' prodotti oħra

Doxorubicin
Meta ntużaw flimkien, doetaxel 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 ngħataw 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 ngħata ma' cisplatin kienet l-istess bħal meta ngħata waħdu. Il-profil farmakokinetiku ta' cisplatin, li ngħata ftit wara l-infużjoni ta' docetaxel, huwa simili għal dak osservat b'cisplatin waħdu.

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

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

Prednisone

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

5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-potenzjal karċinoġeniku ta’ docetaxel ma kienx studjat.

Docetaxel intwera li huwa ġenotossiku permezz ta’ mekkaniżmu anewġeniku fit-test *in vitro* tal-mikronukleju u tal-aberrazzjoni tal-kromosomi fiċ-ċelluli CHO-K1 u fit-test *in vivo* fuq il-mikronukleju fil-ġurdien. Madankollu, m’indużix mutaġeniċita fit-test t’Ames jew fi studju mutaġeniku 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. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta’ eċċipjenti

Polysorbate 80.
Ethanol anidru
Citric Acid

6.2 Inkompatabbilitajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ
3 snin

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

Ladarba miżjud mal-borża tal-infużjoni
Mil-punt mikrobijoloġiku, ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni għandha ssir taħt kundizzjonijiet asettiċi u kkontrollati u il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, fi żminijiet ta’ ħażna 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 tinħażen taħt 25°C, tibqa’ stabbli għal 6 sigħat. Għandha tiġi użata fi żmien 6 sigħat (inkluż is-siegħa ta’ amministrazzjoni bħala infużjoni minn ġol-vini).

Barra minn hekk, ġie muri li, f’boroż li mhumiex tal-PVC, l-istabilità fiżika u kimika waqt l-użu tas-soluzzjoni tal-infużjoni magħmula skont kif irrakkomandat hija valida għal 48 siegħa meta tiġi mħażna 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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

Kunjett ta' 7 ml magħmul minn ħġieġ bla kulur ċar (tip I), b'tapp bis-siġill ta' l-aluminju ta' kulur maġenta u kappa ta' kulur maġenta li tista' tiftħu billi tgħolliħ u li jkun fih 4 ml ta' konċentrat.

Kull kaxxa fiha kunjett wieħed.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

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

TAXOTERE 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' TAXOTERE. L-użu ta' l-ingwanti huwa irrakkomandat.

Jekk TAXOTERE 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 TAXOTERE 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
TUŻAX prodotti oħra mediċinali ta' docetaxel li fihom zewġ kunjetti (konċentrat u solvent) ma' dan il-prodott mediċinali (TAXOTERE 80 mg/4 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, li jkun fih biss kunjett wieħed).

TAXOTERE 80 mg/4 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni MA jeħtieġ jkun dilwit ma' solvent u huwa lest biex jiżdied mas-soluzzjoni għall-infużjoni.

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

Jekk il-kunjetti huma maħżuna fil-friġġ, numru ta' kaxxi ta' TAXOTERE 20 mg/ml 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 kunjett wieħed ta' TAXOTERE 20 mg/ml konċentrat imħallat biex tilħaq id-doża indikata għall-pazjent. B'mod asettiku, tella' l-ammont meħtieġ ta' TAXOTERE 20 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni billi tuża siringa kalibrata li għandha labra 21G.

Fil-kunjett ta' TAXOTERE 80 mg/4 ml, il-konċentrat ta' docetaxel huwa 20mg/ml
Il-volum meħtieġ ta' TAXOTERE 20 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jkun injettat permezz ta' injezzjoni waħda (titqiba waħda) ġol-borża ta' infużjoni ta' 250 ml jew flixkun li jkun fih 5% soluzzjoni tal-glukosju jew ta' kloridu tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) għall-infużjoni.

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

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

Il-borża tas-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tintuża fi żmien 6 sigħat f'temperatura taħt il-25 °Ċ inkluż l-infużjoni ta' siegħa waħda lill-pazjent.
Bħall-prodotti kollha parenterali, is-soluzzjoni mħallta lesta ta' TAXOTERE 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.

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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/95/002/004

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Novembru 1995
Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Jannar 2006

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TAXOTERE 160 mg/8 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' konċentrat fih 20 mg docetaxel (bħala trihydrate).

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

Eċċipjent b'effett magħruf:
Kull kunjett ta' konċentrat fih 4 ml ta ethanol anidru (3.16 g).

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. (konċentrat sterili)

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

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tas-sider

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

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

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

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

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

TAXOTERE 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.

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

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

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

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

Kanċer tal-prostata

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

TAXOTERE 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 sensittiv għall-ormoni.

Adenokarċinoma ta' l-istonku

TAXOTERE 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

TAXOTERE flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil huwa indikat għat-trattament induttiv f'pazjenti b'kanċer tat-tip squamous tal-ġilda, lokalment 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 speċjaliżżati fl-għoti tal-kimoterapija ċitotossika u għandu jingħata biss taħt is-superviżjoni ta' tabib imħarreġ 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 BID) għal 3 ijiem, mibdija jum 1 qabel it-teħid ta' docetaxel, sakemm mhux kontra-indikat, tista' tintuża (ara sezzjoni 4.4).
Għall-kanċer tal-prostata metastatiku reżistenti għall-kastrazzjoni, sakemm l-użu konkomittanti ta' prednisone jew prednisolone jista' jsir, il-mod irrakkomandat tal-premedikazzjoni, huwa t-teħid ta' 8 mg dexamethasone oralment, 12-il siegħa, 3 sigħat u siegħa, qabel l-infużjoni ta' docetaxel (ara sezzjoni 4.4).
Għall-kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv għall-ormoni, irrispettivament mill-użu konkomittanti ta' prednisone jew prednisolone, il-mod irrakkomandat tal-premedikazzjoni, huwa t-teħid ta' 8 mg dexamethasone oralment, 12-il siegħa, 3 sigħat u siegħa, qabel l-infużjoni 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/m^2 li trid tingħata siegħa qabel

doxorubicin 50 mg/m^2 u cyclophosphamide 500 mg/m^2, kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli (skeda ta' dożaġġ TAC) (ara ukoll l-aġġustamenti fid-Doża waqt it-trattament).
Fit-trattament ta' pazjenti li għandhom kanċer tas-sider lokalment avvanzat jew dak metastatiku, id-doża irrakkomandat ta' docetaxel huwa 100 mg/m^2 meta jintuża waħdu. Meta jintuża għall-kura preferita, docetaxel 75 mg/m^2 jingħata flimkien ma' doxorubicin (50 mg/m^2).

Flimkien ma' trastuzumab, id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 100 mg/m^2 kull tliet ġimgħat, b'trastuzumab jingħata darba fil-ġimgħa. Fl-istudju tal-pern l-infuzjoni inizjali ta' docetaxel inbdiet l-għada ta' l-ewwel doża ta' trastuzumab. Id-dożi sussegwenti ta' docetaxel kienu ngħataw immedjatament wara t-teħid komplet tal-infużjoni ta' trastuzumab, jekk id-doża ta' qabel ta' trastuzumab kienet ittollerata sew. Għad-doża ta' trastuzumab u ta' kif għandu jingħata, ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' trastuzumab.

Flimkien ma' capecitabine, id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2 kull tliet ġimgħat, flimkien ma' capecitabine 1250 mg/m^2 darbtejn kuljum (fi żmien ta' 30 minuta wara l-ikel) għal ġimgħatejn, segwit b'perijodu ta' waqfien għal ġimgħa. Biex tkun ikkalkulata d-doża ta' capecitabine skont l-erja tal-wiċċ tal-ġisem, ara l-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor ta' capecitabine.

Kanċer tal-pulmun fejn iċ-ċelluli m'humiex 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-dożi irrakkomandata hija docetaxel 75 mg/m^2 segwit immedjatament b'cisplatin 75 mg/m^2 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/m^2 bħala sustanza waħda.

Kanċer tal-prostata
Kanċer tal-prostata metastatiku reżistenti għall-kastrazzjoni
Id-doża rakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2. 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 rakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2 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/m^2 mogħtija bħala infużjoni tul siegħa, segwita minn cisplatin 75 mg/m^2, bħala infuzjoni tul ta' 1 sa 3 sigħat (it-tnejn fl-ewwel jum biss), segwita minn 5-fluorouracil 750 mg/m^{2}kuljum, mogħti bħala infużjoni kontinwa fuq medda ta' 24 siegħa għal 5 ijiem, mibdija fit-tmiem ta' l-infużjoni ta' cisplatin.It-trattament għandu jiġi ripetut kull tlett 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 (TAX 323)
  Fit-trattament induttiv ta' kanċer inoperabbli tat-tip squamous cell tal-ġilda, li huwa lokalment avvanzat, fir-ras u fl-għonq (SCCHN), id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2 bħala infużjoni tul ta' siegħa, segwita minn cisplatin 75 mg/m^2 f'tul ta' siegħa, fl-ewwel jum, segwit minn 5-fluorouracil bħala infużjoni mingħajr waqfien ta' 750 mg/m^2 kuljum għal ħamest ijiem. Dan ir-reġim jingħata kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli. Wara l-kimoterapija il-pazjenti għandhom jirċievu r-radjuterapija.

- Kimoterapija Induttiva segwita bi kimoradjuterapija (TAX 324)

It-trattament induttiv ta' pazjenti li kellhom kanċer tat-tip squamous cell tar-ras u l-għonq (SCCHN) lokalment avvanzat (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-dożi 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 taċ-ċelluli newtrofiliċi fid-demm huwa ≥ 1,500 ċelluli/mm^3. F'pazjenti li kellhom jew id-deni flimkien man-newtropenija, l-għadd taċ-ċelluli newtrofiliċi ta' < 500 ċelluli/mm^3 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/m^2 għal 75 mg/m^2 u/jew minn 75 għal 60 mg/m^2. Jekk il-pazjent ikollu xorta dawn ir-reazzjonijiet b'doża ta' 60 mg/m^2, 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 newtropenija bid-deni u/jew infezzjoni newtropenika għandhom ikollhom id-doża ta' docetaxel imnaqqsa għal 60 mg/m^2 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/m^2.

Meta jintuża flimkien ma' cisplatin
F'dawk il-pazjenti li fil-bidu qegħdin jieħdu docetaxel 75 mg/m^2, flimkien ma' cisplatin, u meta l-għadd tal-plejtlits laħaq il-livell baxx (in-nadir) ta' < 25,000 ċelluli/mm^3, waqt il-kors preċedenti ta' terapija, jew f'pazjenti li jiżviluppaw id-deni flimkien ma' newtropenija, jew f'dawk il-pazjenti li għandhom effetti tossiċi u serji mhux ematoloġiċi, id-doża ta' docetaxel f' sussegwenti għandha titnaqqas għal 65 mg/m^2. Għall-bidla fid-doża ta' cisplatin, ara sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott li tikkorrispondi.

Meta jintuża flimkien ma' capecitabine
- Għat-tibdil fid-doża ta' capecitabine, ara sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' capecitabine.
- Għal dawk il-pazjenti li titfaċċalhom l-ewwel darba t-tossiċità ta' Grad 2, li tippersisti saż-żmien meta jerġa' jkun imiss it-trattament b' docetaxel/capecitabine, ittardja l-kura sakemm it-tossiċità tinżel għal Grad 0 sa 1, u mbagħad, erġa' ibda b'100% tad-doża oriġinali.
- Għal dawk il-pazjenti li titfaċċalhom għat-tieni darba t-tossiċità ta' Grad 2, jew it-tossiċità ta' Grad 3 għall-ewwel darba, f'kwalunkwe ħin 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/m^2.
- 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' newtropenija bid-deni, newtropenija fit-tul jew newtropenija assoċjata ma' infezzjoni, minkejja l-użu ta' G-CSF, id-doża ta' docetaxel trid titnaqqas minn 75 għal 60 mg/m^2. Jekk jinqalgħu episodji oħra sussegwenti ta' newtropenija b' komplikazzjonijiet, id-doża ta' docetaxel għandha tiġi mnaqqsa minn 60 għal 45 mg/m^2. Fil-każ ta' trombożitopenija ta' Grad 4 id-doża ta' docetaxel għandha titnaqqas minn 75 għal 60 mg/m^2. Il-pazjenti m'għandhomx ikunu ittrattati b'ċikli

sussegwenti ta' docetaxel sakemm iċ-ċelluli newtrofiliċi tad-demm jirkupraw fl-għadd ta' > 1,500 celloli/mm^3 u l-għadd tal-plejtlits jirkupra għal > 100,000 ċelluli/mm^3. It-trattament għandu jitwaqqaf jekk dawn l-effetti tossiċi jippersistu (ara sezzjoni 4.4).
Il-modifikazzjonijiet tad-doži li huma irrakkomandati f'pazjenti b'tossiċita gastrointestinali ittrattati b'docetaxel meta jintuża flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (5-FU):

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

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

Fl-istudji tal-pern SCCHN , il-pazjenti li kellhom newtropenija b' komplikazzjonijiet (li jinkludu newtropenija fit-tul, newtropenija bid-deni, jew infezzjoni), kien irrakkomandat l-użu ta' G-CSF biex jipprovdi 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/m^2 meta mogħti waħdu, il-pazjenti li għandhom livelli għoljin ta' l-enżimi trasaminaži (ALT u/jew AST) aktar minn 1.5 drabi ta' l-ogħla livell tal-firxa normali (ULN) u l-livell tal-enzima alkaline phosphatase aktar minn 2.5 drabi ta' l-ULN, id-doża irrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m^2 (ara -sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Għal dawk il-pazjenti li għandhom livelli tal-bilirubin fid-demm > 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 eskluda pazjenti b'ALT u/jew AST > 1.5 x ULN, assoċjat ma' alkaline phosphatase ta' > 2.5 x ULN, u bilirubin > 1 x ULN; għal dawn il-pazjenti, tnaqqis fid-dożi 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 taħt it-18-il sena, is-sigurtà u l-effikaċja ta' TAXOTERE fil-karċinoma nasofariñġijali għadhom ma ġewx stabbiliti.
M'hemm ebda użu rilevanti għal TAXOTERE 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-għonq, li ma jinkludux karċinoma nasofariñġijali tat-tip II u III li huma inqas iddifferenzjati.

Nies akbar fl-età
M'hemmx struzzjonijiet speċjali fuq l-użu f'nies akbar fl-età**,** ibbażati fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Meta jintuża flimkien ma' capecitabine, għal pazjenti ta' 60 sena jew akbar fl-età, huwa irrakkomandat li l-ewwel doża ta' capecitabine tkun imnaqqsa għal 75% (ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' capecitabine).

Metodu ta' kif għandu jingħata
Għal istruzzjonijiet dwar il-preparazzjoni u l-għoti tal-prodott, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Pazjenti fejn il-livell basiku tan-numru taċ-ċelluli newtrofiliċi fid-demm huwa < 1,500 ċelluli/mm^3.

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

Il-kontra-indikazzjonijet 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'corticsteroid orali, bħal dexamethasone 16 mg kuljum (e.g. 8 mg BID) għal 3 ijiem, mibdi jum qabel ma jingħata docetaxel, sakemm mhux kontra-indikat. Dan jista' jnaqqas l-inċidenza u s-severità taż-żamm ta' fluwidu kif ukoll is-severità ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Għal kanċer tal-prostata, il-premedikazzjoni hija t-teħid orali ta' dexamethasone ta' 8 mg, 12-il siegħa, 3 sigħat 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. Moniteraġġ frekwenti permezz ta' l-għadd sħiħ 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 jilħqu livell ta' ≥ 1,500 ċelluli/mm^3 (ara sezzjoni 4.2).

F'każi ta' newtropenija severa (< 500 ċelluli/mm^3 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 ġraw f'rati aktar baxxi f'pazjenti li ngħataw il-profilassi bil-G-CSF. Il-pazjenti ittrattati b'TCF għandhom jingħataw il-profilassi b'G-CSF biex jonqos ir-riskju tan-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 rċevew prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF. Il-prevenzjoni primarja permezz ta' G-CSF għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li qed jirċievu t-terapija miżjuda TAC għall-kanċer tas-sider sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' newtropenja kkumplikata (newtropenja bid-deni, newtropenja fit-tul jew infezzjoni newtropenika). Pazjenti li qed jirċievu t-TAC għandhom jiġu mħarsa mill-viċin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Reazzjonijiet gastro-intestinali

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

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Il-pazjenti għandhom ikunu osservati mill-qrib għal reazzjonijiet ta' sensittvità eċċessiva speċjalment waqt l-ewwel u t-tieni infużjoni. Ir-reazzjonijet ta' sensittività 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' sensittività 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-demm, spażmu tal-bronki jew raxx/ħmura ġeneralizzat/a jirrikjedu il-waqfa minnufih ta' docetaxel u li tingħata terapija adatta. Il-pazjenti li żviluppaw reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severi m'għandux jerġa' jingħatalhom docetaxel. Pazjenti li diġà kellhom reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal paclitaxel jistgħu jkunu f'riskju li jiżviluppaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal docetaxel, inkluż reazzjoni ta' sensittività eċċessiva aktar severa. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mħarsa mill-viċin fil-bidu tat-terapija b'docetaxel.

Reazzjonijiet fil-ġilda

Ħmura lokaliżżata tal-ġilda fl-estremitajiet (il-pali ta' l-idejn u tas-saqajn) flimkien ma' nefħa, 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 Pustulloż Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) ġew irrapportati bit-trattament b'docetaxel. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi ta' manifestazzjonijiet serji fil-ġilda u għandhom jiġu mmonitorjati mill-viċin. Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu dawn ir-reazzjonijiet wieħed għandu jikkunsidra jwaqqaf docetaxel.

Iż-żamm ta' fluwidu

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

Disturbi respiratorji

Ġew irrapportati s-sindromu ta' distress respiratorju akut, pnewmonite/pnewmonja interstizjali, mard interstizjali tal-pulmun, fibroż tal-pulmun u insuffiċjenza respiratorja u li dawn jistgħu jwasslu għall-mewt. Ġew irrapportati każijiet ta' pnewmonite kkawżata mir-radjazzjoni f'pazjenti li fl-istess ħin irċevew ir-radjuterapija.
Jekk jiżviluppaw sintomi pulmonarji ġodda jew dawn imorru għall-agħar, il-pazjenti għandhom jiġu segwiti mill-viċin, investigati minnufih u kkurati b'mod xieraq. Huwa rrakkomandat li sakemm issir id-dijanjosi, il-kura b'docetaxel tiġi sospiża. L-użu bikri ta' miżuri kurativi ta' support jistgħu jgħinu biex titjib 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/m^2, u li għandhom livelli ta' l-enzimi transaminase (l-ALT u/jew l-AST) fis-serum tad-demm aktar minn 1.5 drabi l-ULN, flimkien ma' livelli ta' l-enżima alkaline phosphatase fis-serum aktar minn 2.5 drabi l-ULN, għandhom riskju akbar

li jiżviluppaw reazzjonijiet avversi u severi, bħall-mewt ta' natura tossika inkluża s-sepsis, emoraġija gastro-intestinali li tista' tkun fatali, newtropenija bid-deni, infezzjonijiet, trombożitopenija, 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/m^2 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 phosphotase fis-serum tad-demm huwa > 6 drabi l-ULN, ebda tnaqqis fid-doża ma jista' jkun irrakkomandat, u docetaxel m'għandux jintuża sakemm mhux strettament indikat.
Meta cisplatin u 5-fluorouracil intużaw flimkien għat-trattament ta' pazjenti li kellhom adenokarċinoma ta' l-istonku, l-istudju kliniku tal-pern eskludiet pazjenti b'ALT u/jew AST > 1.5 x ULN 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 indebolimenttal-fwied ittrattati b'docetaxel flimkien ma' sustanza(i) oħra(ohrajn) 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' newrotossiċità severa periferika jirrikjedi tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Tossiċità kardijaka

Insuffiċjenza tal-qalb intweriet f'pazjenti li hadu docetaxel flimkien ma' trastuzumab, specjalment 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 ħalli l-pazjenti li jistghu jiżviluppaw problemi fil-funzjoni kardijaka jkunu identifikati. Għal aktar dettalji ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' trastuzumab.

Ġiet irrapportata arritmija ventrikulari inkluż takikardija ventrikulari (xi kultant fatali) f'pazjenti ttrattati b'docetaxel f'skedi ta' dożaġġi li fihom taħlita ta' doxorubicin, 5-fluorouracil u/ jew cyclophosphamide (ara sezzjoni 4.8).
Huwa rrakkomandat li jkun hemm evalwazzjoni kardijaka bħala linja bażi.

Disturbi fl-għajnejn

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

Malinji primarji sussegwenti

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

Sindromu ta' tkissir tat-tumur (*tumour lysis syndrome*)

Ġie rrapportat is-sindromu ta' tkissir tat-tumur b'docetaxel wara l-ewwel jew it-tieni ċiklu (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti f'riskju tas-sindromu ta' tkissir tat-tumur (eż. b'indeboliment renali, b'livell għoli t'aċtu uriku fid-demm, tumur ta' massa kbira, progressjoni veloċi) għandhom jiġu mmonitorjati sew. Huwa rrakkomandat li qabel ma jinbeda t-trattament ikun hemm korrezzjoni tad-deidratazzjoni u t-trattament ta' livelli għoljin t'aċtu uriku fid-demm.

Oħrajn

Nisa li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw miżuri kontraċettivi matul it-trattament u għal xahrejn wara t-twaqqif tat-trattament b'docetaxel. L-irġiel iridu jużaw miżuri kontraċettivi matul it-trattament, u għal 4 xhur wara t-twaqqif ta' trattament b'docetaxel (ara sezzjoni 4.6).

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

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

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

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

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

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

Anzjani

Twissijiet dwar l-użu bħala trattament addizzjonali għall-kanċer tas-sider
Huwa limitat it-tagħrif disponibbli f'pazjenti li ghandhom >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 fiq 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 ≥ 10% ogħla 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 ġraw b'rati ≥ 10% ogħla 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, newtropenija, anemija, żamma tal-fluwidu, qtugħ ta' nifs, u bidliet fid-dwiefer meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom anqas minn 65 sena. L-ebda waħda minn dawn iż-żidiet fil-frekwenza ma laħqet differenza ta' 10% mal-fergħa ta' kontroll. F'pazjenti li kellhom 75 sena jew aktar, meta tqabblu ma' pazjenti iżgħar fl-età, newtropenija, anemija, dijarea, qtugħ ta' nifs, u infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs ġew irrappurtati b'inċidenza 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-inċidenza ta' ġrajjiet avversi u serji kien ogħla f'nies akbar fl-età meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar. L-inċidenza tal-ġrajjiet avversi li jmissu (fil-gradi kollha): telqa, stomatite u infezzjonijiet assoċjati man-newtropenija, graw f'rati ta' ≥ 10% ogħla f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar, meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar.
Nies akbar fl-età ttrattati b'TCF għandhom ikunu immoniterjati mill-qrib.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 50 vol % ethanol anidru (alkoħol), jiġifieri sa 3.16 g ethanol anidru f'kull kunjett, ekwivalenti għal 80 ml ta' birra jew 33 ml ta' nbid.
Ta' ħsara għal min isofri mill-alkoħoliżmu.
Wieħed għandu jagħti każ ta' dan f'nisa tqal jew li qed ireddgħu, tfal u gruppi f'riskju għoli bħal pazjenti b'mard tal-fwied jew epilessija.

Wieħed għandu jagħti kas tal-effetti possibbli fuq is-sistema nervuża ċentrali.

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

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

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

F'każ ta' teħid flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4, jistgħu jiżdiedu n-numru ta' reazzjonijiet avversi ta' docetaxel, minħabba t-tnaqqis fil-metaboliżmu. Jekk l-użu fl-istess 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 sinfikanti fit-tneħħija ta' docetaxel b'49 %.

Il-komportament farmakokinetinu ta' docetaxel fil-preżenza ta' prednisone kien studjat f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-prostata. Docetaxel huwa metaboliżżat minn CYP3A4 u l-prednisone huwa magħruf li jinduċi CYP3A4. Ma kienx hemm effett statistikament sinifikanti ta' prednisone fuq il-komportament famakokinetiku ta' docetaxel.

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

m'effetwawx l-effetti fuq ir-rabta ta' docetaxel mal-proteina. Docetaxel ma kellux effetti fuq ir-rabta ta' digitoxin mal-proteina.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/ Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal u rġiel li jkunu qed jirċievu docetaxel għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal, u ma jtaqqlux nisa u biex jinformaw lit-tabib kuranti tagħhom immedjatament jekk dan iseħħ.

Minħabba r-riskju ġenotossiku ta' docetaxel (ara sezzjoni 5.3), nisa' li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament u għal xahrejn wara t-twaqqif tat-trattament b'docetaxel. L-irġiel iridu jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament u għal 4 xhur wara t-twaqqif tat-trattament 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. Bħal ma jiġri b'prodotti mediċinali ċitotossiċi oħrajn, docetaxel jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lin-nisa waqt it-tqala. Għalhekk, docetaxel m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief meta huwa ndikat mod ċar.

Treddigħ

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

Fertilità

Studji fl-annimali urew li docetaxel jista' jibdel il-fertilità maskili (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, l-irġiel li qed jiġu trattati b'docetaxel iridu jfittxu parir dwar konservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà għall-indikazzjonijiet kollha

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

- 1312 u 121 pazjent li ħadu 100 mg/m^2 u 75 mg/m^2 ta' docetaxel bħala sustanza waħedha, rispettivament.
- 258 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' doxorubicin.

- 406 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' cisplatin.
- 92 pazjent ittrattati b'docetaxel flimkien ma' trastuzumab.
- 255 pazjent li ħadu docetaxel flimkien ma' capecitabine.
- 332 pazjent (TAX327) li ħadu docetaxel flimkien ma' prednisone jew prednisolone (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrapportati).
- 1276 pazjent (744 u 532 f'TAX 316 u GEICAM 9805 rispettivament) li ħadu docetaxel flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrapportati).
- 300 pazjent b'adenokarċinoma ta' l-istonku (221 pazjent fil-fażi III ta' l-istudju u 79 pazjent fil-fażi II), li ħadu docetaxel flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma irrapportati).
- 174 u 251pazjent b'kanċer tar-ras u ta' l-għonq li ħadu docetaxel flimkien ma'cisplatin u 5-fluorouracil (effetti avversi klinikament importanti relatati mat-trattament huma rrapportati).
- 545 pazjent (studju STAMPEDE) li rċivew docetaxel flimkien ma' prednisone jew prednisolone u ADT.

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

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komunement irrapportati ta' docetaxel innifsu huma: newtropenija (li kienet riversibbli 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/mm^3) kien ta' 7 ijiem), anemija, alopeċja, tqalligħ, rimettar, stomatite, dijarea u astenja. Is severità tal-ġrajjiet avversi ta' docetaxel tista' tiżdied meta docetaxel jingħata flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra.

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

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

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

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

<u>Disturbi fis-sistema immuni</u>
Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ġeneralment ġraw fi żmien ftit minuti mill-bidu ta' l-infużjoni ta' docetaxel u li soltu kienu ħfief għal moderati. Is-sintomi l-aktar frekwentement rapportati kienu l-fwawar, raxx bil-ħakk jew mingħajru, nifs tqil, uġigħ tad-dahar, qtugħ ta' nifs u deni dovut għal mediċini, jew tkexix ta' bard. Reazzjonijiet qawwija kienu ikkaratteriżżati minn pressjoni baxxa u/jew spasmu tal-bronki bi qtugħ ta' nifs jew raxx/ħmura ġeneraliżżat(a) (ara sezzjoni 4.4).

<u>Disturbi fis-sistema nervuża</u>
L-iżvilupp ta'newrotossiċità periferika u severa jirrikjedi tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Effetti newro-sensorji ħfief għal dawk moderati huma ikkaratteriżżati minn parasteżija, disteżija jew l-uġigħ inkluż il-ħruq. Effetti fuq is–sistema nervuża li tikkontrolla l-movimenti huma prinċipalment ikkaratteriżżati minn dgħjufija.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda
Reazzjonijiet tal-ġilda riversibbli kienu innotati u kienu ġeneralment meqjusa bħala ħfief għal dawk moderati. Ir-reazzjonijiet kienu ikkaratteriżżati minn raxxijiet, li jinkludu msiemer fil- ġilda lokaliżżati 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-ħakk. l- imsiemer fil- ġilda x'aktarx tfaċċaw fi żmien ġimgħa wara l-infużjoni ta'docetaxel. Anqas spiss, sintomi qawwija bħal raxxijiet segwiti minn msiemer tal-ġilda li jitqaxxru kienu innotati li rarament wassal għal interruzjoni jew waqfien fit-trattament ta' docetaxel (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Mard sever tad-dwiefer huma ikkaratteriżżati minn ipo- jew iperpigmentazzjoni b'xi drabi uġigħ u onikoliżi.

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 nefħa u ħruġ ta' likwidu mill-vina.
Iz-żamm tal-fluwidu jinkludi ġrajjiet bħan-nefħa tal-periferiji u anqas komuni l-effużjoni tal-plewra., tal-perikardju, axxitekif ukoll żieda fil-piż. In-nefħa periferika x'aktarx tibda fl-estremitajiet t'isfel u tista' issir ġeneraliżżata 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 TAXOTERE 100 mg/m^2 bħala sustanza użata waħedha:

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet avversi komuni ħafna**	**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 newtropenija (G3/4: 4.6%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 76.4%); Anemija (G3/4: 8.9%); Newtropenija bid-deni	Trombożitopenija (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%); Disgewżja(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	Qtugħ ta' nifs (sever: 2.7%)		
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite (G3/4: 5.3%); Dijarea (G3/4: 4%); Tqalligħ (G3/4: 4%); Rimettar (G3/4: 3%)	Stitikezza (severa:0.2%); Uġigħ ta' żaqq (sever: 1%); emoraġija gastro-intestinali (severa: 0.3%)	Esofaġite (severa: 0.4%).

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avveris mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u tat-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja; Reazzjonijiet tal-ġilda (G3/4: 5.9%); Mard tad-dwiefer (sever: 2.6%)		
Disturbi muskolu-skeletrali,tal-*connective tissue*	Majalġja (severa: 1.4%)	Artralġja	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Żamm tal-fluwidu (sever: 6.5%) Astenja (severa: 11.2%); Uġigħ	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni; Uġigħ fis-sider, mhux dak tal-qalb (sever: 0.4%)	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubina fid-demm (< 5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (< 4%); G3/4 Żieda fl-AST (< 3%); G3/4 Żieda fl-ALT (< 2%)	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari fil-kanċer tas-sider għal TAXOTERE 100 mg/m^2 bħala sustanza użata waħedha

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika
Rari: ġrajjiet emorraġiċi assocjati ma' grad 3/4 ta' trombożitopenija

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

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda
Rari ħafna: każ wieħed ta' alopeċja mhux riversibbli fit-tmiem ta' l-istudju. 73% tar-reazzjonijiet tal-ġilda kienu riversibbli fi żmien 21 jum.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata
Id-doża medjana kumulattiva għall-waqfien tat-trattament kienet aktar minn 1,000 mg/m^2, u z-żmien medjan għar-riversibbilità taż-żamm tal-fluwidu kien ta' 16.4 ġimgħat (medda 0 sa 42 ġimgħat). Il-bidu taż-żamm moderat u sever ittardja (doża kumulattiva medjana: 818.9 mg/m^2) f'pazjenti li ħadu l-premedikazzjoni, meta mqabbel ma' dawk li ma ħadux il-premedikazzjoni (doża kumulattiva medjana: 489.7 mg/m^2). Madankollu, dan kien irrapportat f'xi pazjenti waqt il-korsijiet bikrija tat-terapija.

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

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

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet avversi komuni**	**Reazzjonijiet avversi mhux komuni**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 7.8%)		
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 91.7%); Anemija (G3/4: 9.4%); Newtropenija bid-deni; Trombożitopenija (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%)	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-qalb; Arritmija (mhux severa)	
Disturbi vaskulari			Pressjoni baxxa
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (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' taħt il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (sever: 0.4%); Reazzjoni tal-ġilda (mhux severa)		
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*		Majalġja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja (severa: 8.1%); Żamm tal-fluwidu (sever:1.2%); Uġigħ	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demm (< 2.5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (< 2.5%)	G3/4 Żieda fl-AST (< 1%); G3/4 Żieda fl-ALT (< 1%)

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 5.7%)		
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G4: 51.5%); Anemija (G3/4: 6.9%); Trombożitopenija (G4: 0.5%)	Newtropenija bid-deni	
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva (G3/4: 2.5%)		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja		
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3: 3.7%); Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 2%)		
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 0.7%)	Insuffiċjenza tal-qalb

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa (G3/4: 0.7%)	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (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' taħt il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (sever: 0.7%); Reazzjoni tal-ġilda (G3/4: 0.2%)		
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*	Majalġja (severa: 0.5%)		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja (severa: 9.9%); Żamm tal-fluwidu (sever: 0.7%); Deni (G3/4: 1.2%)	Reazzjoni fis-sit ta' l-infuzjoni; Uġigh	
Investigazzjonijiet		G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demm (2.1%); G3/4 Żieda fl-ALT (1.3%)	G3/4 Żieda fl-AST (0.5%); G3/4 Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (0.3%)

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi Komuni
Disturbi tad-demm 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; Ugigħ ta' ras; Disgewżja; Ipoestesija	
Disturbi fl-għajnejn	Tidmigħ miżjud; Konġuntivite	
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-qalb
Disturbi vaskulari	Edima limfatika	
Disturbi repiratorji, toraċiċi u medjastinali	Fġir l-imnieħer; Uġigh fil farinġi u l-larinġi; Farinġite tal-parti nażali; Qtugħ ta' nifs; Sogħla; Tnixxija mill-imnieħer	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ; Dijarea; Rimettar; Stitikezza; Stomatite; Dispepsja; Uġigħ addominali	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja; Eritema; Raxx; Mard tad-dwiefer	
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*	Majalġja; Artralġja; Uġigħ fl-estremitajiet; Uġigħ fl-għadam; Uġigħ tad-dahar	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni hafna	Reazzjonijiet Avversi Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja; Edima periferika; Deni; Għejja; Infjammazzjoni tal-mukoża; Uġigħ; Mard bħall-influwenza; Uġigħ fis-sider; Riħ bid-deni	
Investigazzjonijiet	Żieda fil-piż	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari fil-kanċer tas-sider għal TAXOTERE 100 mg/m^2 flimkien ma' trastuzumab

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika
Komuni ħafna: Tossiċità ematoloġika żdiedet f'pazjenti li ħadu trastuzumab u docetaxel, meta mqabbla ma' docetaxel waħdu (32% grad 3/4 newtropenija kontra 22%, meta ntużaw il-kriterji NCI-CTC). Innota li din hija probabbli stima baxxa għax docetaxel waħdu f'doża ta'100 mg/m^2 hu magħruf li jġib in-newtropenija f'97%tal-pazjenti, 76% fi grad 4, meta ibbażata fuq in-nadir ta' l-għadd taċ-ċelluli fid-demm. L-inċidenza tan-newtropenija bid-deni/tan-newtropenija bis-sepsis kienet żdiedet ukoll f'pazjenti ittrattati b'Herceptin flimkien ma' docetaxel (23% kontra 17% għal pazjenti ittrattati b'docetaxel biss).

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

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Candidiasis orali(G3/4: < 1%)
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 63%); Anemija (G3/4: 10%)	Trombocitopenija (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; Uġigħ ta' ras (G3/4: < 1%); Newropatija periferika
Disturbi fl-għajnejn	Tidmigħ miżjud	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Uġigh fil-farinġi u l-larinġi (G3/4: 2%)	Qtugħ ta' nifs (G3/4: 1%); Sogħla (G3/4: < 1%); Fġir l-imnieħer (G3/4: < 1%)
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite (G3/4: 18%); Dijarea (G3/4: 14%); Tqalligħ (G3/4: 6%); Rimettar (G3/4: 4%); Stitikezza (G3/4: 1%); Uġigħ ta' żaqq (G3/4: 2%); Dispepsja	Uġigh fil-parti ta' fuq taż-żaqq; Ħalq 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%)

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
Disturbi muskolu-skeletral u tal-*connective tissue*	Majalġja (G3/4: 2%); Artralġja (G3/4: 1%)	Uġigħ fl-estremitajiet (G3/4: < 1%); Uġigħ 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%);	Letarġija; Uġigħ
Investigazzjonijiet		Tnaqqis fil-piż; G3/4 Żieda fil-bilirubin fid-demm (9%)

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 3.3%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 32%); Anemija (G3/4: 4.9%)	Trombożitopenija (G3/4: 0.6%); Newtropenija bid-deni
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3/4: 0.6%)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anorexja (G3/4: 0.6%)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 1.2%); Disgewzja (G3/4: 0%)	Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0%)
Disturbi fl-għajnejn		Tidmigħ miżjud (G3/4: 0.6%)
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza tal-ventrikolu tax-xellug tal-qalb (G3/4: 0.3%)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Fġir l-imnieħer (G3/4: 0%); Dispneja (G3/4: 0.6%); Sogħla (G3/4: 0%)
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (G3/4: 2.4%); Dijarea (G3/4: 1.2%); Stomatite/Farinġite (G3/4: 0.9%); Rimettar (G3/4: 1.2%)	
Disturbi fil-ġilda u fitt-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja; Mard tad-dwiefer (mhux sever)	Raxx esfoljattiv (G3/4: 0.3%)
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*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 miġbura f’tabella f’kanċer tal-prostata b’riskju ogħli avvanzat b’mod lokali jew metastatiku sensittiv għall-ormoni għal TAXOTERE 75 mg/m² flimkien ma’ prednisone jew prednisolone u ADT (studju STAMPEDE)

Klassijiet tas-sistemi u tal-organi ta’ MedDRA	**Reazzjonijiet avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet avversi komuni**
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3-4: 12 %) Anaemia Newtropenija bid-deni (G3-4: 15%)	
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3-4: 1%)
Disturbi fis-sistema endokrinarja		Dijabete (G3-4: 1%)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Anoreksja
Disturbi psikjatriċi	Insomnja (G3: 1%)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija sensorja periferali (≥G3: 2%)[a] Uġigħ ta’ ras	Sturdament
Disturbi fl-għajnejn		Vista mċajpra
Disturbi fil-qalb		Pressjoni baxxa (G3: 0%)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtugħ ta’ nifs (G3: 1%) Sogħla (G3: 0%) Infezzjoni fin-naħa ta’ fuq tal-apparat tan-nifs (G3: 1%)	Farinġite (G3: 0%)
Disturbi gastrointestinali	Dijarea (G3: 3%) Stomatite (G3: 0%) Stitikezza (G3: 0%) Nawsja (G3: 1%) Dispepsja Uġigħ fl-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 muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mijalġja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata	Letarġija (G3-4: 2%) Simtomi bħal tal-influwenza (G3: 0%) Astenja (G3: 0%) Żamma tal-fluwidu	Deni (G3: 1%) Kandidjasi fil-ħalq Ipokalċimja (G3: 0%) Ipofosfatimja (G3-4: 1%) Ipokalimja (G3: 0%)

[a] Mill-istudju GETUG AFU15

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet avversi komuni ħafna**	**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-demm u tas-sistema limfatika	Anemija (G3/4: 3%); Newtropenija (G3/4: 59.2%); Trombożitopenija (G3/4: 1.6%); Newtropenija bid-deni (G3/4: NA)		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (G3/4: 0.6%)	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 1.5%)		
Disturbi fis-sistema nervuża	Disgewżja (G3/4: 0.6%); Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: < 0.1%)	Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0%);	Sinkope (G3/4: 0%): Newrotossiċità (G3/4:0 %) Ħedla ta' ngħas (G3/4: 0%)
Disturbi fl-għajnejn	Konġuntivite (G3/4: < 0.1%)	Żieda fid-dmugħ (G3/4: < 0.1%)	
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 0.2%)	
Disturbi vaskulari	Vasodilatazzjoni (G3/4: 0.5%)	Pressjoni baxxa (G3/4: 0%); Flebite (G3/4: 0%);	Edima limfatika (G3/4: 0%)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Sogħla (G3/4: 0%)	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (G3/4: 5.0%); Stomatite (G3/4: 6.0%); Rimettar (G3/4: 4.2%); Dijarea (G3/4: 3.4%); Stitikezza (G3/4: 0.5%)	Ugigħ 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-skeletrali 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)		

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet avversi komuni	Reazzjonijiet avversi mhux komuni
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'TAXOTERE 75 mg/m² użat flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide f'pazjenti b'kanċer tas-sider li nfirex fil-glandoli limfatiċi tas-sider (TAX 316) u li ma nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider (GEICAM 9805)

Disturbi fis-sistema nervuża
Fl-istudju TAX316, in-newropatija periferika tas-sensazzjoni bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni f'84 pazjent (11.3%) fil-fergħa TAC u fi 15-il pazjent (2 %) fil-fergħa FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 8 snin), in-newropatija periferika tas-sensazzjoni ġiet 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 ġiet 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 konġestiva tal-qalb. Il-pazjenti kollha minbarra pazjent wieħed f'kull fergħa ġew iddijanjostikati b'insuffiċjenza konġestiva tal-qalb wara aktar minn 30 jum tal-perijodu tal-kura. Żewġ pazjenti fil-fergħa tat-TAC u 4 pazjenti fil-fergħa tal-FAC mietu kawża ta' insuffiċjenza tal-qalb.
Fl-istudju GEICAM 9805, 3 pazjenti (0.6 %) fil-fergħa ta' TAC u 3 pazjenti (0.6 %) fil-fergħa ta' FAC żviluppaw insuffiċjenza konġestiva tal-qalb (*congestive heart failure-CHF*) waqt il-perjodu ta' osservazzjoni. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) ebda pazjent ma kellu CHF fil-fergħa TAC u pazjent wieħed fil-fergħa ta' TAC miet kawża ta' kardjomijopatija mwessa' u ġie osservat li pazjent 1 (0.2 %) kien qed ibati minn CHF fil-fergħa FAC.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda
Fl-istudju TAX 316, alopeċja li ppersistit matul il-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament fit-tmiem tal-kimoterapija ġiet irrappurtata f'687 minn 744 pazjent fuq TAC (92.3 %) u 645 minn 736 pazjent (87.6 %) fuq FAC.
Fit-tmiem tal-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament (medjan proprju taż-żmien ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament ta' 8 snin)), l-alopeċja kienet għadha hemm f'29 pazjent fuq TAC (3.9 %) u f'16-il pazjent fuq FAC (2.2%).
Fl-istudju GEICAM 9805, alopeċja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u li ppersistiet waqt il-perjodu ta' osservazzjoni ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja f'49 pazjent (9.2 %) fil-fergħa ta' TAC u f'35 pazjent (6.7 %) fil-fergħa ta' FAC. Alopeċja marbuta mal-mediċina tal-istudju bdiet jew marret għall-agħar waqt il-perjodu ta' osservazzjoni fi 42 pazjent (7.9 %) fil-fergħa ta' TAC u 30 pazjent (5.8 %) fil-fergħa ta' FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) l-alopeċja ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja f'3 pazjenti (0.6 %) fil-fergħa ta' TAC u f'pazjent 1 (0.2 %) fil-fergħa ta' FAC.

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider
F'TAX316, l-amenorreja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u li baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet irrapportata f'202 minn 744 pazjent TAC (27.2 %) u f'125 minn 736 pazjent FAC (17.0 %). L-amenorreja ġiet osservata li kienet għadha hemm fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 8 snin) f'121 pazjent minn 744 pazjent TAC (16.3 %) u f'86 pazjent FAC (11.7 %).
Fl-istudju GEICAM 9805, l-amenorreja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u li baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja fi 18-il pazjent (3.4 %) fil-fergħa ta' TAC u f'5 pazjenti (1.0 %) fil-fergħa ta' FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) l- amenorreja ġiet osservata li kienet baqgħet għaddejja f'7 pazjenti (1.3 %) fil-fergħa ta' TAC u f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa ta' FAC.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata
Fl-istudju TAX316, l-edima periferika li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet osservata f'119 minn 744 pazjent fuq TAC (16%) u f'23 pazjent minn 736 pazjent fuq FAC (3.1 %). Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 8 snin), l-edima periferika kienet għada għaddejja f'19-il pazjent TAC (2.6%) u f'4 pazjenti (0.5%) fil-fergħa FAC.
Fl-istudju TAX316, il-limfoedima li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet irrapportata f'11 minn 744 pazjent fuq TAC (1.5%) u f'pazjent 1 minn 736 pazjent fuq FAC (0.1 %). Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 8 snin), limfoedima kienet osservata li kienet għada għaddejja f'6 pazjenti TAC (0.8%) u f'pazjent 1 (0.1%) fil-fergħa FAC.
Fl-istudju TAX316, l-astinja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni wara li spiċċat il-kimoterapija ġiet irrapportata f'236 minn 744 pazjent fuq TAC (31.7%) u f'180 minn 736 pazjent fuq FAC (24.5 %). Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan attwali ta' osservazzjoni ta' 8 snin), l-astinja kienet osservata li kienet għada għaddejja f'29 pazjent TAC (3.9%) u f'16-il pazjent (2.2%) fil-fergħa FAC.
Fl-istudju GEICAM 9805, l-edima periferika li bdiet matul il-perijodu ta' trattament baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa TAC u f'2 pazjenti (0.4 %) fil-fergħa FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) ebda pazjent (0 %) fil-fergħa TAC ma kellu edima periferika u ġiet osservata li kienet għada għaddejja f'pazjent 1 (0.2 %) fil-fergħa FAC.
Limfoedima li bdiet matul il-perijodu ta' trattament baqgħet tippersisti fil-perijodu ta' osservazzjoni f'5 pazjenti (0.9 %) fil-fergħa TAC u f'2 pazjenti (0.4 %) fil-fergħa FAC. Fl-aħħar tal-perijodu ta' osservazzjoni, il-limfoedima kienet osservata li kienet għada għaddejja f'4 pazjenti (0.8 %) fil-fergħa TAC u f'pazjent 1 (0.2 %) fil-fergħa FAC.
L-astinja li bdiet matul il-perijodu ta' trattament u ippersistiet waqt il-perjodu ta' osservazzjoni ġiet 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-aħħar 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 ġiet irrappurtata f'3 minn 744 pazjent fuq TAC (0.4 %) u f'1 minn 736 pazjent fuq FAC (0.1 %). Pazjent 1 fuq TAC (0.1 %) u pazjent 1 fuq FAC 90.1 %) mietu minħabba AML matul il-perijodu ta' osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 8 snin). Is-sindrome majilodisplastik ġie rrappurtat f'2 minn 744 pazjenti fuq TAC (0.3 %) u f'1 minn 736 pazjent fuq FAC (0.1 %).
Wara 10 snin ta' osservazzjoni fl-istudju GEICAM 9805, lewkimja akuta seħħet f'pazjent 1 minn 532 pazjent (0.2 %) fil-fergħa TAC. Ebda każ ma ġie rrapportat f'pazjenti fil-fergħa FAC. Fiż-żewġ gruppi ta' kura, ebda pazjent ma ġie ddijanjostikat bis-sindrome majilodisplastik.

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

Kumplikazzjonijiet newtropeniċi f'pazjenti li rċevew 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 TAXOTERE 75 mg/m² użat flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	**Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna**	**Reazzjonijiet Avversi komuni**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni assoċjata man-newtropenija; Infezzjoni (G3/4: 11.7%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Anemija (G3/4: 20.9%); Newtropenija (G3/4: 83.2%); Trombożitopenija (G3/4: 8.8%); Newtropenija bid-deni	
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva (G3/4: 1.7)	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 11.7%)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 8.7%)	Sturdament (G3/4: 2.3%); Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 1.3%)
Disturbi fl-għajnejn		Tidmigħ miżjud (G3/4: 0%)
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Nuqqas ta' smigħ (G3/4: 0%)
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 1.0%).
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea (G3/4: 19.7%); Tqalligħ (G3/4: 16%); Stomatite (G3/4: 23.7%); Rimettar (G3/4: 14.3%)	Stitikezza (G3/4: 1.0 %); Ugigħ gastro-intestinali (G3/4: 1.0%); Esofaġite/disfaġja/odinofaġja (G3/4: 0.7%)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja (G3/4: 4.0%)	Raxx bil-ħakk (G3/4: 0.7%); Mard tad-dwiefer (G3/4: 0.7%); Esfoljazzjoni tal-ġilda (G3/4: 0%)

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letarġija (G3/4: 19.0%); Deni (G3/4: 2.3%); Żamm tal-fluwidu (sever/li jpoġġi l-ħajja f'periklu: 1%)	

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

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

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi fil-kanċer tar-ras u tal-għonq għal TAXOTERE 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 ħafna	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)		Uġigħ tal-kanċer (G3/4: 0.6%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 76.3%) Anemija (G3/4: 9.2%); Trombożitopenija (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-għajnejn		Tidmigħ miżjud Konġuntivite	

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Nuqqas ta' smigħ	
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	Tqalligħ (G3/4:0.6%) Stomatite (G3/4:4.0%) Dijarea (G3/4:2.9%) Rimettar (G3/4:0.6%)	Stitikezza; Esofaġite/disfaġja/ odinofaġja (G3/4:0.6%); Uġigħ addominali; Dispepsja; Emoraġija gastrointestinali (G3/4:0.6%);	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja (G3/4:10.9%)	Raxx bil-ħakk; Ġilda xotta; Ġilda esfoljattiva (G3/4:0.6%)	
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*		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 ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (G3/4: 3.6%);	Infezzjoni bin-newtropenija	
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Uġigh tal-kanċer (G3/4: 1.2%)	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija (G3/4: 83.5%); Anemija (G3/4: 12.4%); Trombożitopenija (G3/4: 4.0%) Newtropenija bid-deni		

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Reazzjonijiet Avversi komuni ħafna	Reazzjonijiet Avversi komuni	Reazzjonijiet Avversi mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja (G3/4: 12.0%)		
Disturbi fis-sistema nervuża	Disgewżja /Parosmja (G3/4: 0.4%); Newropatija periferika tas-sensazzjoni (G3/4: 1.2%)	Sturdament (G3/4: 2.0%) Newropatija periferika tal-movimenti (G3/4: 0.4%);	
Disturbi fl-għajnejn		Tidmigħ miżjud;	Konġuntivite
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Nuqqas ta' smigħ (G3/4: 1.2%);		
Disturbi fil-qalb		Arritmija (G3/4: 2.0%)	Mard iskemiku tal-mijokardju
Disturbi vaskulari			Disturbi fil-vini
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligħ (G3/4: 13.9%); Stomatite (G3/4: 20.7%); Rimettar (G3/4: 8.4%) Dijarea (G3/4: 6.8%); Esofaġite/disfaġja/ odinofaġja (G3/4: 12.0%); Stitikezza (G3/4: 0.4%);	Dispepsja (G3/4: 0.8%); Ugigħ gastro-intestinali (G3/4: 1.2%); Emoraġija gastrointestinali (G3/4: 0.4%)	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja (G3/4: 4.0%); Raxx bil-ħakk;	Ġilda xotta; Deskwamazzjoni tal-ġilda	
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-*connective tissue*		Majalġja (G3/4: 0.4%)	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Letarġija (G3/4: 4.0%); Deni (G3/4: 3.6%); Żamm tal-fluwidu (G3/4: 1.2%); Edima (G3/4: 1.2%)		
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-piż		Żieda fil-piż

L-esperjenza wara li tpoġġa fis-suq

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

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika
Trażżin tal-mudullun u reazzjonijiet avversi oħra ematoloġiċi kienu irrapportati. Koagulazzjoni intrvasculari mifruxa (DIC), spiss assoċjata ma' sepsis u insuffiċjenza ta' organi multipli, kienet irrapportata.

Disturbi fis-sistema immuni
Xi każijiet ta' xokk anafilattiku, x'imdaqqiet fatali, kienu irrapportati.
Ġew irrapportati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (frekwenza mhux magħrufa) b'docetaxel f'pazjenti li qabel kellhom reazzjonijiet ta' sensittività 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'imdaqqiet waqt l-infużjoni tal-prodott mediċinali.

Disturbi fl-għajnejn
Każijiet rari ħafna ta' disturbi viżivi li jgħaddu (leħħiet, dawl ileħħ u skotomata) li tipikament ġraw waqt l-infużjoni tal-prodott mediċinali, u assoċjati flimkien ma' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, kienu irrapportati. Dawn kienu riversibbli hekk kif twaqqfet l-infużjoni. Każijiet rari ta' tidmigħ b'konġuntivite jew mingħajrha, bħal każijiet ta' mblokkar tal-pajp tad-dmugħ, li jqattar fl-imnieħer, u b'hekk irriżulta f'tidmigħ eċċessiv, kienu rarament irrapportati. Ġew irrappurtati każijiet ta' edima makulari ċistojde (CMO) f'pazjenti kkurati b'docetaxel.

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika
Każijiet rari ta' effetti tossiċi fuq il-widna, nuqqas u/jew telf tas-smigħ kienu irrapportati.

Disturbi fil-qalb
Każijiet rari ta' infart mijokardijaku kienu irrapportati.
Ġiet irrapportata arritmija ventrikulari inkluż takikardija ventrikulari (frekwenza mhux magħrufa) ,xi kultant fatali, f'pazjenti ttrattati b'docetaxel f'skedi ta' dożaġġi li fihom taħlita ta' doxorubicin, 5-fluorouracil u/ jew cyclophosphamide.

Disturbi vaskulari
Ġrajjiet tromboemboliċi kienu rarament irrapportati.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali
Sindromu ta' distress respiratorju akut u każijiet ta' pnewmonite/pnewmonja interstizjali, mard interstizjali tal-pulmun, fibrożi tal-pulmun u insuffiċjenza respiratorja , xi kultant fatali, kienu rarament irrapportati. Każijiet rari ta' pnewmonite dovut għar-radjazzjoni ġew irrapportati f'pazjenti li fl-istess ħin kienu qed jirċievu r-radjuterapija.

Disturbi gastro-intestinali
Ġew irrapportati każijiet rari ta' enterokolite, inkluż kolite, kolite iskemika u enterokolite newtropenika li jistgħu jirriżultaw fatali (frekwenza mhux magħrufa).
Ġew irrapportati okkorrenzi rari ta' deidrazzjoni bħala konsegwenza ta' ġrajjiet 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 Pustulloži Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) kienu ġew irrapportati b'docetaxel. B'docetaxel, ġew irrapportati tibdil tat-tip sklerodermali, ħafna drabi wara limfedima periferali. Ġew irrapportati każijiet ta' alopeċja permanenti (frekwenza mhux magħrufa).

Disturbi fil-kliewi 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.

Disturibi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata
Recall phenomena tar-radjazzjoni kienu rarament irrapportati.
Reazzjoni f'sit tal-injezzjoni ta' titqiba preċedenti (terġa' sseħħ reazzjoni f'sit ta' estravażjoni preċedenti wara l-għoti ta' docetaxel f'sit differenti) ġiet osservata f'sit ta' estravażjoni preċedenti (frekwenza mhux magħrufa).
Iż-żamm tal-fluwidu ma kienx akkompanjat ma' ġrajjiet akuti ta' oliguria jew pressjoni baxxa tad-demm. Id-deidrazzjoni u l-edima pulmonari kienu rarament irrapportati.

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni
Ġew irrapportati każijiet ta' żbilanċ fl-elettroliti. Ġew irrappurtati każijiet ta' iponatrimja, l-aktar assoċjati b'deidratazzjoni, rimettar u pulmonite. Ġew osservati ipokalimja, ipomanjesimja u ipokalċimja, ħafna 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-skeletriku
Mijosite ġiet irrapportata b'docetaxel (frekwenza mhux magħrufa).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati
Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 jirrappurtaw 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 speċjaliżżat u l-funzjoni ta' l-organi vitali għandha tkun immoniterjata. F'każijiet ta' dożaġġ eċċessiv, il-ġrajjiet avversi jistgħu jiġu mistennija li jmorru għall-agħar. Il-kumplikazzjonijiet primarji u antiċipati ta' doża eċċessiva jikkonsistu f'trażżin tal- mudullun ta' l-għadam, newrotossiċità periferika u infjammazjoni tal-mukoża. Il-pazjenti għandhom jingħataw il-G-CSF terapewtikament mill-aktar fis possibbli wara li tkun skoperta li ngħatat doża eċċessiva. Miżuri oħra sintomatiċi u xierqa għandhom jittieħdu, skont kif inhu meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmako-terapewtika: 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 jħarbat 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 klonoġeniċi 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'attivita fuq it-tumuri esperimentali, kontra tumuri mlaqqmin u avvanzati derivati mill-ġrieden u mill-bnedmin.

Effikaċja klinika u sigurtà

Il-kanċer tas-sider

TAXOTERE użat flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide: terapija miżjuda

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

Id-data minn studju f'ċentri multipli, fejn kemm il-pazjenti kif ukoll l-investigaturi kienu jafu x'mediċini qed jintużaw, u l-pazjenti tqassmu mingħajr għażla, isaħħu l-użu ta' docetaxel għat-trattament miżjud f'pazjenti li għandhom kanċer tas-sider li nfirex fil-glandoli limfatiċi u li huwa operabbli b'KPS ta' ≥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 newtropenija komplikata (newtropenija bid-deni, newtropenija fit-tul jew infezzjoni). Il-pazjenti fil-fergħa TAC irċevew profilassi bl-antibijotiku ciprofloxacin 500 mg oralment, darbtejn kuljum, ghal 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-radjuterapija miżjuda kienet preskritta skont il-prattiċi awtorevoli fiċ-ċentri li ipparteċipaw fl-istudji u dan ingħata lil 69% tal-pazjenti li ħadu TAC u 72% tal-pazjenti li ħadu FAC. Saru żewġ analisi temporanji u analisi finali waħda. L-ewwel analisi temporanja ġiet 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' viżti ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament (sakemm ma kellhomx ġrajja DFS jew ma marrux aktar għall-viżti ta' osservazzjoni ta' wara t-trattament). Is-sopravivenza mingħajr mard (DFS) kienet il-punt tal-waqfien ewlieni tal-effikaċja u s-sopravivenza totali (OS) kienet il punt tal-waqfien sekondarju tal-effikaċja.

L-analisi finali saret b'perijodu ta' osservazzjoni medjan attwali ta' 96 xahar. Is-sopravivenza ikkaratteriżżata minn nuqqas tal-marda kienet b'mod sinifikattiv itwal fil-fergħa TAC meta kienet imqabbla mal-fergħa FAC. L-inċidenza tar-rikaduta hekk kif għaddew 10 snin tnaqqas fil-pazjenti li rċevew TAC meta mqabbel ma' dawk li rċevew FAC (39% kontra 45%, rispettivament) li tfisser riskju assolut imnaqqas b'6% (p = 0.0043). Sopravivenza totali wara 10 snin kienet kibret b'mod

sinifikattiv b'TAC meta mqabbla ma' FAC (76% kontra 69% rispetivament) 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 analiżżati:

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

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

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

Tagħrif minn studju li sar f'ċentri multipli, fejn kemm il-pazjenti kif ukoll l-investigaturi kienu jafu x'mediċini qed jintużaw u fejn il-pazjenti tqassmu b'mod arbitrarju, isaħħah l-użu ta' TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m^2 mogħti siegħa wara doxorubicin 50 mg/m^2 u cyclophosphamide 500 mg/m^2 (539 pazjent fil-fergħa tat-TAC), jew doxorubicin 50 mg/m^2 segwit minn fluorouracil 500 mg/m^2 u cyclosphosphamide 500 mg/m^2 (521 pazjent fil-fergħa tal-FAC), bħala kura miżjuda f'pazjenti b'kanċer operabbli fis-sider li ma nfirixx fil-glandoli limfatiċi tas-sider u li għandhom riskju għoli ta' rikaduta skont il-kriterji St.Gallen tal-1998 (daqs tat-tumur >2 cm u/jew RE u RP negattivi u/jew grad għoli istoloġiku/nukleari (grad 2 sa 3) u /jew età <35 years). Iż-żewġ skedi ta' dożaġġ ġew mogħtija darba kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli. TAXOTERE ġie mogħti bħala infużjoni ta' siegħa, il-prodotti mediċinali kollha l-oħra ġew mogħtija minn ġol-vini fil-jum 1 kull tliet ġimgħat. Il-prevenzjoni primarja permezz ta'G-CSF ġiet magħmula obbligatorja fil-fergħa tat-TAC wara li b'mod arbitrarju ġew magħżula 230 pazjent. L-inċidenza ta' newtropenja ta' Grad 4, newtropenja bid-deni u infezzjoni newtropenika naqset fil-pazjenti li rċevew 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+ irċevew tamoxifen 20 mg darba kuljum għal 5 snin. Ġiet miżjuda t-terapija ta' radjazzjoni skont il-linji gwida li kien hemm fl-istituzzjonijiet li ħadu parti fl-istudju u ġiet mogħtija lis-57.3% tal-pazjenti li rċevew it-TAC u lill-51.2% tal-pazjenti li rċevew il-FAC.

Saret analiżi waħda primarja u analiżi waħda aġġornata. L-analiżi primarja saret meta l-pazjenti kollha kienu ġew osservati għal aktar minn 5 snin (medjan taż-żmien ta' osservazzjoni ta' 77 xahar). L-analiżi aġġornata saret meta l-pazjenti kollha waslu sal-vista ta' 10 snin (medjan taż-żmien ta' osservazzjoni ta' 10 snin u 5 xhur) (ħlief jekk kellhom każ ta' DFS jew ma kinux baqgħu imorru għall-osservazzjoni). Sopravivenza ħielsa 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 ħielsa 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' dawk 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 dawk 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 fergħat 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-fergħa ta' TAC u 91.4 % fil-fergħa ta' FAC, fil-punt tat-8 sena ta' osservazzjoni, u 91.3 % fil-fergħa ta' TAC u 89 % fil-fergħa ta' FAC, fil-punt tal-10 sena ta' osservazzjoni.

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

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

Analiżi ta' Gruppi Sekondarji-Studju ta' Terapija Miżjuda f'Pazjenti b'Kanċer tas-Sider li ma nfirixx fil-Glandoli Limfatiċi
(Analiżi Intenzjoni-biex-Tikkura)

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

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

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

	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 cyclophospamide
CI = confidence interval; RE = riċettur tal-estroġenu
RP = riċettur tal-proġesteron
[a] RE/RP-negattiv jew Grad 3 jew daqs tat-tumur >5 cm
Fil-proporzjon ta' riskju li ġie stmat ġie użat il-mudell Cox ta' riskju proporzjonali bil-grupp ta' kura bħala l-fattur.

TAXOTERE meta jintuża waħdu

Saru żewġ studji fil-fażi III, t'għamla komparattiva u magħmula mingħajr għażla, fejn kien hemm total ta' 326 suġġetti fejn it-trattament oriġinali kien b'sustanzi ċitotossiċi 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/m^2 kull 3 ġimgħat.

F'dawk il-pazjenti li kienu ħadu l-kors bis-sustanza alkylating, li falla, docetaxel kien imqabbel ma' doxorubicin (75 mg/m^2 kull 3 ġimgħat). Mingħajr m'affettwa iż-żmien totali tas-sopravivenza (għal docetaxel 15-il xahar kontragħal doxorubicin 14-il xahar, p = 0.38), jew iż-zmien sakemm javvanza t-tumur (b'docetaxel 27 ġimgħa kontra li d-doxorubicina kien ta' 23 ġimgħa, p = 0.54), docetaxel wera rata ta' rispons aktar għolja (52% kontra 37%, p = 0.01) u qassar iż-żmien għar-rispons (12-il ġimgħa vs 23 ġimgħa, p = 0.007). Tliet pazjenti fuq docetaxel (2%) ma komplewx il-kura minħabba żamm ta' fluwidu, waqt li 15-il pazjent fuq id-doxorubicin (9%) waqfu l-kura minħabba tossiċità kardijaka (tliet każijiet fatali ta' insuffiċenza konġestiva 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/m^2 kull 6 ġimgħat u 6 mg/m^2 kull 3 ġimgħat). Docetaxel żied 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' pacilitaxel fit-trattament ta' kanċer tas-sider avvanzat, f'pazjenti li t-terapija preċedenti kellha tinkludi xi anthracycline. It-total ta' 449 pazjenti kienu mqassma, mingħajr għażla, biex jirċievu jew docetaxel 100 mg/m^2 li tingħata bħala infużjoni tul siegha, jew paclitaxel 175 mg/m^2 bħala infużjoni tul ta' 3 sigħat. Il-pazjenti fiż-żewġ gruppi ngħataw il-mediċini kull 3 ġimghat.

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 ghall-avvanz (24.6 ġimgħat kontra 15.6 ġimgħat; p < 0.01) u ż-zmien medjan ta' kemm għexu (15.3 xhur kontra 12.7 xhur; p = 0.03).
Aktar ġrajjiet avversi ta' grad 3/4 kienu innotati b'docetaxel bħala monoterapija (55.4%) meta mqabbel ma' paclitaxel (23%).

TAXOTERE użat flimkien ma' doxorubicin

Studju wieħed kbir fil-fażi III, li sar mingħajr għażla, involva 429 pazjent b'mard metastatiku li ma kienux ittrattati preċedentement. Dawn ingħataw doxorubicin (50 mg/m^2) flimkien ma' docetaxel (75 mg/m^2) (il-fergħa AT) kontra doxorubicin (60 mg/m^2) flimkien ma' cyclophosphamide (600 mg/m^2) (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 ogħla 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 ogħla ta' newtropenija severa (90% kontra 68.6%), newtropenija bid-deni (33.3% kontra 10%), infezzjoni (8% kontra 2.4%), dijareja (7.5% kontra 1.4%), astenja (8.5% kontra 2.4%) u uġigħ (2.8% kontra 0%), mill-fergħa AC. Minn naħa l-oħra, il-fergħa AC uriet inċidenza ogħla ta' anemija severa (15.8% kontra 8.5%) mill-fergħa AT, kif ukoll inċidenza ogħla ta' tossiċita severa kardijaka: insuffiċenza konġestiva tal-qalb (3.8% kontra 2.8%), ir-rata assoluta tal-LVEF tnaqqset ≥ 20% (13.1% kontra 6.1%), ir-rata assoluta tal-LVEF tnaqqset ≥ 30% (6.2% kontra1.1%). Imwiet minn kawża tossika ġraw f'pazjent wieħed fil-fergħa AT (insuffiċjenza konġestiva tal-qalb) u f'4 pazjenti fil-fergħa AC (1 dovut għal xokk settiku u 3 minħabba insuffiċenza konġestiva tal-qalb).
Fiż-żewġ friegħi, il-kwalità tal-ħajja imkejjla mil-kwestjonarju tal-EORTC, kienet komparabbli u stabbli waqt it-trattament u l-visti sussegwenti.

TAXOTERE użat flimkien ma' trastuzumab

Docetaxel użat flimkien ma' trastuzumab kien studjat fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, liema tumuri kienu jipproduċu HER 2, u li precedentement ma rċevewx il-kimoterapija għal mard metastatiku. Mija sitta u tmenin (186) pazjent kienu mqassma mingħajr għażla biex jieħdu docetaxel (100 mg/m^2) 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 pivitali kien l-immuno-kimika fil-ħistoloġija (IHC). Minoranza ta' pazjenti kienu ittestjati bl-użu ta' *fluorescence in-situ hybridization* (FISH). F'dan l-istudju, 87% tal-pazjenti kellhom mard li kien IHC 3+, u 95% tal-pazjenti li dahlu fl-istudju kellhom mard li kien IHC 3+ u/jew FISH pożittiv. Ir-riżultati ta' effikaċja huma mogħtija fil-qosor fit-tabella murija hawn taħt:

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

TTP=iż-żmien għal progressjoni; "ne" jindika li ma setax ikun stmat jew li ma kienx għadu milħuq
[1]Sett sħiħ ta' l-analiżi (bit-tir ta' fejqan)
[2]Is-sopravivenza medjana u stmata

TAXOTERE użat flimkien ma' capecitabine

It-data minn studju wieħed f'ċentru multipli fil-fażi III, ta' studju kliniku, u li sar mingħajr għażla u li kien ikkontrollat, issostni l-użu ta' docetaxel flimkien ma' capecitabine għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat lokalment jew dak metastatiku, wara li falliet il-kimoterapija ċitotossika, inkluża anthracycline. F'dan l-istudju, 255 pazjent kienu mqassmin, mingħajr għażla, għall-kura b'docetaxel (75 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fuq perijodu ta' siegħa, kull 3 ġimgħat) u capecitabine (1250 mg/m^2 darbtejn kuljum għal ġimgħatejn, segwit b'perijodu ta' waqfien għal ġimgħa). 256 pazjent kienu mqassmin, mingħajr għażla, għall-kura b'docetaxel biss (100 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' siegħa kull 3 ġimgħat). Is-sopravivenza kienet superjuri tal-fergħa fliemkien bit-trattament ta' docetaxel + capecitabine flimkien (p = 0.0126). Is-sopravivenza medjana kienet ta' 442 jum (docetaxel + capecitabine) kontra 352 jum (docetaxel waħdu). Ir-rati totali u oġġettivi ta' rispons fil-popolazzjoni mqassma mingħajr għażla (kif stmat mill-investigatur) kienu 41.6% (docetaxel + capecitabine) kontra 29.7% (docetaxel waħdu); p = 0.0058. Iż-żmien biex jintlaħaq il-mard progressiv kien superjuri bid-docetaxel u capecitabine flimkien (p < 0.0001).
It-tul ta' żmien medjan għal progressjoni kien ta' 186 jiem (docetaxel + capecitabine) kontra ta' 128 jiem (b'docetaxel biss).

<u>*Kanċer tal-pulmun li mhux ikkaratterizzat b'ċelluli żgħar*</u>

Pazjenti ittrattati preċedentement bil-kimoterapija u bir-radjuterapija jew mingħajrha

F'studju fil-fażi III, f'pazjenti ttrattati preċedentement, 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/m^2 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-uġigħ (p <0.01), sustanzi ghall-ugigħ 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/m^2, komparat ma dawk fuq l-AKS.

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

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

Fl-istudju fil-fażi III, 1218-il pazjent li kellhom tumur li ma jistax jitneħħa kiruġikament, kategorija IIIB jew IV NSCLC, b'KPS ta' 70% jew akbar, u li ma rċevewx kimoterapija preċedenti għal din il-kundizzjoni, kienu mqassmin, mingħajr għażla, jew fi ġrupp li ħa it-docetaxel (T) f'doża ta' 75 mg/m^2 bħala infużjoni tul siegħa, segwita immedjatament b'cisplatin (Sis) 75 mg/m^2 li ngħata fuq perjodu ta'

bejn 30 sa 60 minuta kull 3 ġimgħat (TCis), jew docetaxel 75 mg/m^2 bħala infużjoni fil vini f'tul ta' siegħa, flimkien ma' carboplatin (AUC 6 mg/ml.minuta) li ngħata f'30 sa 60 minuta kull 3 ġimgħat, jew vinorelbine (V) 25 mg/m^2, mogħti tul 6 sa 10 minuti fil-jiem 1, 8, 15 u 22, segwit b'cisplatin 100 mg/m^2 li ngħata 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	Analiżi statistika
Sopravivenza totali (L-aħħar stadju primarju tal-proċess):			
Sopravivenza medjana (xhur)	11.3	10.1	Riskju Proporzjonali: 1.122 [97.2% CI: 0.937; 1.342]*
Sopravivenza ta' Sena (%)	46	41	Differenza fit-Trattament: 5.4% [95% CI: -1.1; 12.0]
Sopravivenza ta' Sentejn (%)	21	14	Differenza fit-Trattament: 6.2% [95% CI: 0.2; 12.3]
Il-ħin medjan għall-progressjoni (ġimgħat):	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-uġigħ, 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-riżultati 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 reżistenti 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 reżistenti għall-kastrazzjoni kienu studjati f'ċentri multipli, mingħajr għażla tal-pazjenti, fl-istudju fażi III (TAX 327). Total ta' 1006 pazjenti b'KPS ≥ 60 kienu mqassma mingħajr għażla fi gruppi ta' trattament kif deskritt hawn taħt:

- Docetaxel 75 mg/m^2 kull 3 ġimgħat għal 10 ċikli.
- Docetaxel 30 mg/m^2 li ngħata kull ġimgħa, għall-ewwel 5 ġimgħat, f'ċiklitwil ta' 6 ġimghat, mogħti għal 5 ċikli.
- Mitoxantrone 12 mg/m^2 mogħti kull 3 ġimghat għal 10 ċikli.

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

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

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

†*Stratified log rank test*
**Threshold for statistical significance=0.0175*
***PSA: Prostate-Specific Antigen*

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

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

Kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv għall-ormon
Studju STAMPEDE

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

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

L-iskeda ta' docetaxel ġiet 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 irċevew kura standard waħidha.

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

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

L-effikaċja ta’ docetaxel flimkien ma’ prednisone jew prednisolone u kura standard fit-trattament ta’ pazjenti b’kanċer tal-prostata metastatiku 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) ***95% CI***	62 51-73	43 40-48
Adjusted hazard ratio 95% CI p-value[a]	0.76 (0.62-0.92) 0.005	
Sopravivenza mingħajr ebda inċident[b] 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 u aġġustat għal kull fattur ta’ klassifikazzjoni (ħlief terapija ormonali miċ-ċentru u ppjanat) u kklassifikat skont il-perjodu ta’ prova

[b] Sopravivenza mingħajr ebda inċident: iż-żmien mill-għażla b’mod arbitraju sal-ewwel evidenza ta’ mill-inqas wieħed 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-skeletru jew mewt mill-kanċer tal-prostata.

Studju CHAARTED

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

- ADT + docetaxel 75 mg/m² mogħti fil-bidu ta’ ADT, amministrat kull 3 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’ docetaxel kontra l-fergħa ta’ kontroll huma mqassra fit-tabella li ġejja:

L-effikaċja ta' docetaxel u ADT fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv 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	--
Rispons ta' PSA ** wara 6 xhur – N(%)	127 (32.0)	77 (19.6)
p-value[a]*	<0.0001	--
Rispons ta' PSA ** wara 12-il xahar – N(%)	110 (27.7)	66 (16.8)
p-value[a]*	<0.0001	--
Żmien sa kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni[b]		
Medjan (xhur)	20.2	11.7
95% CI	(17.2-23.6)	(10.8-14.7)
Adjusted hazard ratio	0.61	--
95% CI	(0.51-0.72)	--
p-value[a]*	<0.0001	--
Żmien sa progressjoni klinika[c]		
Medjan (xhur)	33.0	19.8
95% CI	(27.3-41.2)	(17.9-22.8)
Adjusted hazard ratio	0.61	--
95% CI	(0.50-0.75)	--
p-value[a]*	<0.0001	--

[a] Żmien sakemm iseħħ 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-Antiġen Speċifiku għall-Prostata: PSA level <0.2 ng/mL ittestjat f'żewġ okkażjonijiet konsekuttivi mill-inqas 4 ġimgħat il-bogħod minn xulxin.

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

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

Adenokarċinoma ta' l-istonku

L-istudju f'ċentri multipli fejn kemm l-investigatur kif ukoll il-pazjent kienu jafu x'mediċini kienu qed jintużaw, u li il-pazjenti tqassmu f'gruppi 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/m^2 fl-ewwel jum) flimkien ma' cisplatin (C) (75 mg/m^2 fl-ewwel jum) u 5-fluorouracil (F) (750 mg/m^2 kuljum għal 5 ijiem), jew cisplatin (100 mg/m^2 fl-ewwel jum) u 5-fluorouracil (1000 mg/m^2 kuljum għal 5 ijiem). It-tul ta' ċiklu ta' trattament kien ta' 3 ġimgħat fil-fergħa TCF u 4 ġimgħat għal fergħa CF. In-numru medjan ta' ċikli li ngħataw lil kull pazjent kien ta' 6 (b'medda ta' 1-16) għall-fergħa TCF, meta mqabbel ma' 4 (b'medda ta' 1-12) għall-fergħa CF. Iż-żmien li ħa t-tumur biex avvanza (TTP) kien l-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 taħt fit-tabella li tmiss:

L-Effikaċja ta' docetaxel fit-trattament ta' pazjenti b'adenokarċinoma 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) *p-value	1.473 (1.189-1.825) 0.0004	
Sopravivenza medjana (xhur) (95%CI) Estimu ta sentejn (%)	9.2 (8.38-10.58) 18.4	8.6 (7.16-9.46) 8.8
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI) *p-value	1.293 (1.041-1.606) 0.0201	
Ir-rata totali ta' rispons (CR+PR) (%) p-value	36.7 0.0106	25.4
Mard progressiv bħala l-aħjar rispons totali (%)	16.7	25.9

*Unstratified logrank test

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

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

Il-kwalità sħiħa tal-ħajja (QoL) u r-riżultati tal-benefiċċju kliniku konsistentement indikaw titjib favur il-fergħa ta' TCF. Il-pazjenti ittrattati b'TCF kellhom żmien itwal biex jaslu għal-deterjorament definittiv ta' 5% ta' l-istat globali ta' saħħa fil-kwestjonarju QLQ-C30 (p = 0.0121) u żmien itwal biex jeħżienu 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 faża III ta' studju magħmul minn ċentri multipli, fejn kemm l-investigatur kif ukoll il-pazjent kienu jafu x'mediċini qed jintużaw, u fejn il-pazjenti tqassmu mingħajr għażla (TAX323). F'dan l-istudju, 358 pazjent li kellhom SCCHN

inoperabbli u lokalment avvanzat u b'performance status ta' WHO ta' 0 jew 1, tqassmu lil waħda miż-żewġ frieġhi tat-trattament mingħajr għażla. Pazjenti tal-fergħa ta' docetaxel ingħataw docetaxel (T) 75 mg/m^2, segwit minn cisplatin (P) 75 mg/m^2, segwit minn 5-fluorouracil (F) 750 mg/m^2 kuljum bħala infużjoni kontinwa għal 5 ijiem. Din is-sistema ta' kura ingħatat kull tliet ġimgħat għal 4 ċikli fil-każ li, ta' l-anqas, rispons ċkejken kien ikun osservat wara żewġ ċikli (≥ 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, ghal 7 ġimgħat.(TPF/RT). Pazjenti tal-fergħa kompettitiva rċevew cisplatin (P) 100 mg/m^2 segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 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 (≥ 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, ghal 7 ġimgħat (PF/RT). It-terapija lokoreġjonali bir-radjazzjoni kienet mogħtija jew permezz ta' sistemi ta' frazzjoni konvenzjonali (1.8 Gy - 2.0 Gy darba kuljum, 5 ijiem fil-ġimgħa sa doża totali ta' 66 to 70 Gy), jew bħala terapija ta' radjazzjoni mgħaġġla/iperfrazzjonata (darbtejn kuljum, b'intervall minimu ta' interfraction ta' 6 sigħat, 5 ijiem fil-ġimgħa). Total ta' 70 Gy kien irrakkomandat għal sistemi ta' trattamenti mgħaġġla u 74 Gy ghal skemi iperfrazzjonati. It-tneħħija kirurġika tat-tumur kienet permessa wara l-kimoterapija, qabel jew wara r-radjuterapija. Il-pazjenti tal-fergħa ta' TPF irċevew il-profilassi bl-antibijotiċi permezz ta' ciprofloxacin 500 mg oralment darbtejn kuljum għal 10 ijiem, mibdi fil-hames jum ta' kull ċiklu, jew l-ekwivalenti. L-aħħar stadju primarju tal-proċess f'dan l-istudju, is-sopravivenza mingħajr l-avvanz (PFS), kien b'mod sinifikattiv itwal tal-fergħa ta' TPF, meta mqabbel mal-grupp ta' PF, p = 0.0042 (PFS medjan: 11.4 kontra 8.3 xhur, rispettivament) b'tul ta' żmien sħiħ u medjan ta' osservazzjoni wara l-kura ta' 33.7 xhur. Is-sopravivenza totali u medjana kienet anke b'mod sinifikattiv itwal fil-każ tal-grupp TPF, meta mqabbel ma' dak tal-fergħa PF (OS medjan: 18.6 kontra 14.5 xhur, rispettivament), b'tnaqqis tar-riskju ta' mortalità b'28%, p = 0.0128. Ir-riżultati ta' l-effikaċja huma murija fit-tabella hawn taħt:

<u>L-Effikaċja ta' docetaxel fit-trattament induttiv ta' pazjenti b'SCCHN inoperabbli u lokalment avvanzat (Analiżi bl-Iskop li Titratta)</u>

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 sħiħ bil-kimoterapija (%) (95%CI)	67.8 (60.4-74.6)	53.6 (46.0-61.0)
***p-value	0.006	
L-aħjar rizultat sħiħ bit-trattament studjat [kimoterapija +/- radjuterapija] (%) (95%CI)	72.3 (65.1-78.8)	58.6 (51.0-65.8)
***p-value	0.006	
It-tul medjan taż-żmien għar-rispons tal-kimoterapija ± radjuterapija (xhur) (95%CI)	n = 128 15.7 (13.4-24.6)	n = 106 11.7 (10.2-17.4)
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI)	0.72 (0.52-0.99)	

**p-value	0.0457

Proporzjon ta' riskju ta' anqas minn 1 huwa favur docetaxel + cisplatin + 5-FU
*Cox model (aġġustament għas-sit tat-tumur Primarju, T and N stadji kliniċi u PSWHO)
**Logrank test
***Chi-square test

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

Il-parametri tal-beneficċju kliniku
L-iskaletti ta' l-iskala ta' l-istatus ta' kapaċità, għar-ras u l-għonq (PSS-HN), maħduma biex jitkejlu l-ftehim fid-diskors, il-kapaċità biex wieħed 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-uġigħ tjiebet waqt it-trattament fiż-żewġ gruppi li jindika l-immaniġġar adegwat ta' l-uġigħ.

- Kimoterapija Induttiva segwita bi kimoradjuterapija (TAX324)

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 avvanzat 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 avvanzat 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-sigurta' konsidrata 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/m^2 bħala infużjoni fil-vini fl-ewwel jum segwit minn cisplatin (P) 100 mg/m^2 li jingħata bħala infużjoni fil-vini fuq tul ta' 30 minuta sa 3 sigħat, segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 kuljum bħala infużjoni kontinwa minn jum 1 sa jum 4. Iċ-ċikli ngħataw ripetutament kull tliet ġimgħat għal 3 ċikli.. Il-pazjenti kollha fejn it-tumur m'avvanzax, ingħataw (CRT), skont il-protokol (TPF/CRT). Pazjenti tal-fergħa kompettitiva rċevew cisplatin (P) 100 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fuq tul ta' 30 minuta sa 3 sigħat f'jum 1, segwit minn 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 kuljum bħala infużjoni kontinwa minn jum 1 sa jum 5. Iċ-ċikli ngħataw ripetutament kull tliet ġimgħat għal 3 ċikli.. Il-pazjenti kollha fejn il-marda m'avvanzatx ingħataw CRT skont il-protokoll (PF/CRT). Pazjenti fi zewġ friegħi tat-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 dożi. Ir-radjazzjoni kienet mogħtija permess ta' apparat megavoltage b'użu kuljum ta frazzjoni (2 Gy kull jum, 5 jiem fil-ġimgħa għal 7 ġimgħat, għad doża totali ta' 70-72 Gy). Il-kirurġija fuq sit primarju tal-marda u/jew l-għonq huwa kunsidrat f'kull ħin 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 murija fit-tabella hawn taħt:

L-Effikaċja ta' docetaxel fit-trattament induttiv ta' pazjenti b'SCCHN inoperabbli u lokalment avvanzat (Analiżi 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) *p-value	0.70 (0.54-0.90) 0.0058	
PFS madjana (xhur) (95%CI)	35.5 (19.3-NA)	13.1 (10.6-20.2)
Il-proporzjon tar-riskju (95%CI) **p-value	0.71 (0.56-0.90) 0.004	
L-aħjar rizultat sħiħ (CR + PR) bil-kimoterapija (%) (95%CI)	71.8 (65.8-77.2)	64.2 (57.9-70.2)
***p-value	0.070	
L-aħjar rizultat sħiħ (CR + PR) bit-trattament studjat [kimoterapija +/- kimoradjuterapija] (%) (95%CI)	76.5 (70.8-81.5)	71.5 (65.5-77.1)
***p-value	0.209	

Proporzjon ta' riskju ta' anqas minn 1 huwa favur docetaxel + cisplatin + fluorouracil
*Log-rank test mhux aġġustat
**Logrank test mhux aġġustat, mhux aġġustat għal paraguni multipli
***Chi-square test, mhux aġġustat għal paraguni multipli
NA - Ma jgħoddx f'dan il-każ.

Poloazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini neħħiet l-obbligu li għandhom jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'TAXOTERE 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 nasofariġijali 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/m^2 fil-fażi I ta' l-istudji. Il-profil kinetiku ta' docetaxel huwa indipendenti mid-doża użata u huwa konsistenti ma' mudell farmakokinetiku bi tliet oqsma, biż-żmien kemm idum biex jonqos bin-nofs fil-livell tad-demm għall-fażijiet (terminali) α, β u γ huwa ta' 4 minuti, 36 minuta u bejn 11.1 u 17.5 sigħat, rispettivament, meta ttieħdu kampjuni sa 24 siegħa. Studju addizzjonali li stima l-farmakokinetika ta' docetaxel b'dożi simili (75 – 100 mg/m^2) f'pazjenti, iżda fuq intervall itwal ta' żmien (fuq perjodu ta' 22 jum) sab medja ta' ħin terminali itwal ta' bejn 91 u 120 siegħa li fiha s-sustanza fid-demm damet biex tonqos bin-nofs. Il-fażi 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/m^2 li ngħatat bħala infużjoni fi żmien siegħa, l-ogħla livell medju fil-plażma kien ta' 3.7 µg/ml b'AUC korrispondenti ta' 4.6 sigħat.µg/ml. Il-valuri medji tat-tneħħija totali mill-ġisem u l-volum ta' distribuzzjoni meta jintlaħaq stat stabbli u miżmum kienu 21 l/siegħa/m^2 u

1131 l, rispettivament. Varjazzjoni bejn individwu u ieħor fit-tneħħija totali tas-sustanza mill-ġisem kien ta' madwar 50%. Docetaxel huwa iktar minn 95% marbut mal-proteini tal-plażma.

Eliminazzjoni

Studju b'^{14}C-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 ngħatat, rispettivament. Madwar 80% tar-radjuattività irkuprata fl-ippurgar titneħħa waqt l-ewwel 48 siegħa bħala prodott metaboliku inattiv, wieħed ewlieni u tliet prodotti oħra inattivi u minuri, kif ukoll ammonti żgħar ħafna ta' prodott mediċinali mhux mibdula.

Popolazzjonijiet speċjali

Età u sess
Analiżi farmakokinetika tmexxiet f'popolazzjoni ta' 577 pazjent fuq docetaxel. Il-parametri farmakokinetiċi stmati b'dan il-mudell kienu viċin ħafna għal dawk stmati mill-istudji fil-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 suġġestiv ta' indebolimenttal-fwied minn grad ħafif sa moderat , (ALT, AST ≥ 1.5 drabi ta' l-OLN assoċjat ma' livelli ta' l-enzima alkaline phosphatase ≥ 2.5 drabi ta' l-OLN), it-tneħħija totali tbaxxiet b'medja ta' 27% (ara sezzjoni 4.2).

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

Terapija flimkien ma' prodotti oħra

Doxorubicin
Meta ntużaw flimkien, doetaxel 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 ngħataw 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 ngħata ma' cisplatin kienet l-istess bħal meta ngħata waħdu. Il-profil farmakokinetiku ta' cisplatin, li ngħata ftit wara l-infużjoni ta' docetaxel, huwa simili għal dak osservat b'cisplatin waħdu.

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

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

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

5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-potenzjal karċinoġeniku ta’ docetaxel ma kienx studjat.

Docetaxel intwera li huwa ġenotossiku permezz ta’ mekkaniżmu anewġeniku fit-test *in vitro* tal-mikronukleju u tal-aberrazzjoni tal-kromosomi fiċ-ċelluli CHO-K1 u fit-test *in vivo* fuq il-mikronukleju fil-ġurdien. Madankollu, m’indużix mutaġeniċita fit-test t’Ames jew fi studju mutaġeniku 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. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta’ eċċipjenti

Polysorbate 80.
Ethanol anidru
Citric Acid

6.2 Inkompatabbilitajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ
3 snin

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

Ladarba miżjud mal-borża tal-infużjoni
Mil-punt mikrobijoloġiku, ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni għandha ssir taħt kundizzjonijiet asettiċi u kkontrollati u il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, fi żminijiet ta’ ħażna 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 tinħażen taħt 25°C, tibqa’ stabbli għal 6 sigħat. Għandha tiġi użata fi żmien 6 sigħat (inkluż is-siegħa ta’ amministrazzjoni bħala infużjoni minn ġol-vini).

Barra minn hekk, ġie muri li, f’boroż li mhumiex tal-PVC, l-istabilità fiżika u kimika waqt l-użu tas-soluzzjoni tal-infużjoni magħmula skont kif irrakkomandat hija valida għal 48 siegħa meta tiġi mħażna 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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 25 °Ċ.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl

Għall-kondizzjonijiet ta’ ħażna tal-prodott mediċinali dilwit, ara sezzjoni 6.3.

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

Kunjett ta' 15 ml magħmul minn ħġieġ ċar (Tip I), b'tapp bis-siġill ta’ l-aluminju ta’ kulur blu u kappa blu li tista’ tiftħu billi tgħolliħ u li jkun fih 8 ml ta' konċentrat.

Kull kaxxa fiha kunjett wieħed.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

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

TAXOTERE hija sustanza kimika antineoplastiċi u, bħal kull sustanza potenzjalment tossika, trid tkun eżerċitata l-kawtela fl-immaniġġar u fil-preparazzjoni tat-taħlitiet ta’ TAXOTERE. L-użu ta’ l-ingwanti huwa irrakkomandat.

Jekk TAXOTERE 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 TAXOTERE 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
TUŻAX prodotti oħra mediċinali ta’ docetaxel li fihom zewġ kunjetti (konċentrat u solvent) ma' dan il-prodott mediċinali (TAXOTERE 160 mg/8 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, li jkun fih biss kunjett wieħed).

TAXOTERE 160 mg/8 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni MA jeħtieġ jkun dilwit ma’ solvent u huwa lest biex jiżdied mas-soluzzjoni għall-infużjoni.

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

Jekk il-kunjetti huma maħżuna fil-friġġ, numru ta' kaxxi ta' TAXOTERE 20 mg/ml 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 kunjett wieħed ta’ TAXOTERE 20 mg/ml konċentrat imħallat biex tilħaq id-doża indikata għall-pazjent. B’mod asettiku, tella' l-ammont meħtieġ ta' TAXOTERE 20 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni billi tuża siringa kalibrata li għandha labra 21G.

Fil-kunjett ta’ TAXOTERE 160 mg/8 ml, il-konċentrat ta’ docetaxel huwa 20mg/ml
Il-volum meħtieġ ta' TAXOTERE 20 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jkun injettat permezz ta’ injezzjoni waħda (titqiba waħda) ġol-borża ta' infużjoni ta' 250 ml jew flixkun li jkun fih 5% soluzzjoni tal-glukosju jew ta' kloridu tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) għall-infużjoni.

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

Ħawwad il-borża ta’ l-infużjoni b’idejk billi iċċaqlaqha/iċċaqalqu minn naħa għall-oħra.

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

Bħall-prodotti kollha parenterali, is-soluzzjoni mħallta lesta ta' TAXOTERE 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.

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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/95/002/005

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Novembru 1995
Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Jannar 2006

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
L-Ungerija

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

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 OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta PSUR għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati 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)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:
- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
KAXXA TAL-KARTUN/TAXOTERE 20 mg/0.5 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TAXOTERE 20 mg/0.5 ml konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni
docetaxel

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

Kunjett wieħed ta' TAXOTERE 20 mg/0.5 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
20 mg docetaxel f'0.5 ml polysorbate 80 (40 mg/ml)
Volum attwali: 24.4 mg/0.61 ml
Kunjett wieħed ta' solvent għal TAXOTERE
13% (w/w) t'ethanol 95% fl-ilma għall-injezzjonijiet
Volum attwali: 1.98 ml

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Kunjett ta' TAXOTERE: polysorbate 80, citric acid.
Kunjett ta' solvent: ethanol 95% (ara l-fuljett għal aktar informazzjoni), ilma għall-injezzjonijiet

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kull folja tal-pakkett ta' TAXOTERE 20 mg/0.5 ml konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni fiha:
- kunjett b'doża waħda ta' konċentrat ,
- kunjett b'doża waħda ta' solvent .

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

ATTENZJONI: It-taħlita likwida trid issir bil-volum sħiħ tas-solvent li hemm fil-kunjett Ara l-gwida ta' tagħrif fuq il-preparazzjoni.

Użu għal ġol-vini

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

ĊITOTOSSIKU

Jrid jingħata taħt is-superviżjoni ta' tabib speċjalizzat fl-użu tas-sustanzi ċitotossiċi.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°Ċ jew taħt 2°Ċ.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

Kunjetti li jintużaw darba biss – armi l-kontenut mhux użat kif adattat.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/95/002/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXIJEW FUQ IL-FOLJI
KONĊENTRAT u SOLVENT TAXOTERE 20 mg/0.5 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TAXOTERE 20 mg/0.5 ml konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

docetaxel

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OĦRAJN

TAXOTERE konċentrat

SOLVENT għal TAXOTERE

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

KUNJETT /TAXOTERE 20 mg/0.5 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

TAXOTERE 20 mg/0.5 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

docetaxel
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

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

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

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

0.5 ml (volum attwali 0.61 ml)

6. OĦRAJN

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

KUNJETT/SOLVENT GĦAT-TAXOTERE 20 mg/0.5 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

SOLVENT għal TAXOTERE 20 mg/0.5 ml

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

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

13% (w/w) t'ethanol 95% fl-ilma għall-injezzjonijiet
1.5 ml (volum attwali 1.98 ml)

6. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
KAXXA TAL_KARTUN/TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TAXOTERE 80 mg/2 ml konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

docetaxel

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

Kunjett wieħed ta' TAXOTERE 80 mg/2 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
80 mg docetaxel f'2 ml polysorbate 80 (40 mg/ml)
Volum attwali: 94.4 mg/2.36 ml
Fjala waħda ta' solvent għal TAXOTERE
13% (w/w) t'ethanol 95% fl-ilma għall-injezzjonijiet
Volum attwali: 7.33 ml

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Kunjett ta' TAXOTERE: polysorbate 80, citric acid.
Kunjett ta' solvent: ethanol 95% (ara l-fuljett għal aktar informazzjoni), ilma għall-injezzjonijiet.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kull folja tal-pakkett ta' TAXOTERE 80 mg/2 ml konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni fiha:
- kunjett b'doża waħda ta' konċentrat ,
- kunjett b'doża waħda ta' solvent

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

ATTENZJONI: it-taħlita likwida trid issir bil-volum sħiħ tas-solvent li hemm fil-kunjett. Ara il-gwida ta' tagħrif fuq il-preparazzjoni.

Użu għal ġol-vini

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

ĊITOTOSSIKU
Jrid jingħata taħt is-superviżjoni ta' tabib speċjalizzat fl-użu tas-sustanzi ċitotossiċi.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°Ċ jew taħt 2°Ċ.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

Kunjetti li jintużaw darba biss – armi l-kontenut mhux użat kif adattat.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/95/002/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI
KONĊENTRAT u SOLVENT/TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TAXOTERE 80 mg/2 ml konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

docetaxel

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OĦRAJN

TAXOTERE konċentrat

SOLVENT għal TAXOTERE

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

KUNJETT/TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

TAXOTERE 80 mg/2 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

docetaxel
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

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

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

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

2 ml (volum attwali 2.36 ml)

6. OĦRAJN

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

KUNJETT/SOLVENT GĦAL TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

SOLVENT għal TAXOTERE 80 mg/2 ml

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

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

13% (w/w) t'ethanol 95% fl-ilma għall-injezzjonijiet ta' 6 ml
1.5 ml (Volum attwali 7.33 ml)

6. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' BARRA/TAXOTERE 20 mg/1 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TAXOTERE 20 mg/1 ml konċentrat għall-infużjoni
docetaxel

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

Kull ml ta' konċentrat fih 20mg docetaxel li huwa trihydrate.

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Kunjett wieħed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Preparazzjoni lesta biex tiżdied ma' soluzzjoni għall-infużjoni
ATTENZJONI: Iġbed l-ammont meħtieġ ta 'dan il-konċentrat ta' docetaxel (**20 mg/ml**) mill-kunjett u żiedu direttament fil-soluzzjoni għall-infużjoni. Ara l-gwida ta' tagħrif fuq il-preparazzjoni.

Kunjett li jintuża darba biss.

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

Użu għal ġol-vini

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

ĊITOTOSSIKU

Jrid jingħata taħt is-superviżjoni ta' tabib speċjalizzat fl-użu tas-sustanzi ċitotossiċi.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

Armi l-kontenut mhux użat kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/95/002/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-KUNJETT/ TAXOTERE 20 mg/1 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

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

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

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

6. OĦRAJN

Fih ethanol anidrat (ara l-fuljett)

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' BARRA/TAXOTERE 80 mg/4 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TAXOTERE 80 mg/4 ml konċentrat għall-infużjoni
docetaxel

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

Kull ml ta' konċentrat fih 20mg docetaxel li huwa trihydrate.

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Kunjett wieħed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Preparazzjoni lesta biex tiżdied ma' soluzzjoni għall-infużjoni
ATTENZJONI: Iġbed l-ammont meħtieġ ta 'dan il-konċentrat ta' docetaxel (**20 mg/ml**) mill-kunjett u żiedu direttament fil-soluzzjoni għall-infużjoni. Ara l-gwida ta' tagħrif fuq il-preparazzjoni.

Kunjett li jintuża darba biss.

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

Użu għal ġol-vini

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

ĊITOTOSSIKU

Jrid jingħata taħt is-superviżjoni ta' tabib speċjalizzat fl-użu tas-sustanzi ċitotossiċi.

8. DATA TA’ SKADENZA

JIS

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN

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

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

Armi l-kontenut mhux użat kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/95/002/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-KUNJETT/ TAXOTERE 80 mg/4 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

TAXOTERE 80 mg/4 ml konċentrat sterili
docetaxel
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

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

6. OĦRAJN

Fih ethanol anidrat (ara l-fuljett)

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' BARRA/TAXOTERE 160 mg/8 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TAXOTERE 160 mg/8 ml konċentrat għall-infużjoni
docetaxel

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

Kull ml ta' konċentrat fih 20mg docetaxel li huwa trihydrate.

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Kunjett wieħed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Preparazzjoni lesta biex tiżdied ma' soluzzjoni għall-infużjoni
ATTENZJONI: Iġbed l-ammont meħtieġ ta 'dan il-konċentrat ta' docetaxel (**20 mg/ml**) mill-kunjett u żiedu direttament fil-soluzzjoni għall-infużjoni. Ara l-gwida ta' tagħrif fuq il-preparazzjoni.

Kunjett li jintuża darba biss.

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

Użu għal ġol-vini

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

ĊITOTOSSIKU

Jrid jingħata taħt is-superviżjoni ta' tabib speċjalizzat fl-użu tas-sustanzi ċitotossiċi.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

Armi l-kontenut mhux użat kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/95/002/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-KUNJETT/ TAXOTERE 160 mg/8 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

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

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

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

6. OĦRAJN

Fih ethanol anidrat (ara l-fujett)

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

TAXOTERE 20 mg/0.5 ml konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni
docetaxel

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F' dan il-fuljett:

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

1. X'inhu TAXOTERE u għalxiex jintuża

L-isem ta' din il-mediċina huwa TAXOTERE. 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' mediċini kontra l-kanċer li jissejħu taxoids.

TAXOTERE 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 ikkaratteriżżat minn ċelluli żgħar), kanċer tal-prostata, kanċer ta' l-istonku jew kanċer tar-ras u ta' l-għonq:
- Għat-trattament ta' kanċer avvanżat tas-sider, TAXOTERE jista' jingħata jew waħdu jew flimkien ma' doxorubicin jew trastuzumab jew capecitabine.
- Għat-trattament ta' kanċer bikri tas-sider b'involviment jew le tal-glandoli limfatiċi, TAXOTERE jista' jingħata flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide.
- Għat-trattament tal-kanċer tal-pulmun, TAXOTERE jista' jingħata jew waħdu jew flimkien ma cisplatin.
- Għat-trattament ta' kanċer tal-prostata, TAXOTERE jingħata flimkien ma' prednisone jew prednisolone.
- Għat-trattament ta' kanċer metastatiku ta' l-istonku, TAXOTERE jingħata flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil.
- Għat-trattament ta' kanċer tar-ras u l-għonq, TAXOTERE jingħata flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża TAXOTERE

M'għandux jingħatalek TAXOTERE:

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

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

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

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

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

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

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

Ser jgħidulek biex tieħu l-premedikazzjoni li tikkonsisti f'corticosteroid orali bħal dexamethasone, jum qabel tieħu TAXOTERE u trid tkompli hekk għal jum wieħed jew jumejn wara, biex tnaqqas ir-riskju ta' xi effetti mhux mixtieqa li jista' jkollok wara l-infużjoni ta'TAXOTERE, speċjalment reazzjonijiet allerġiċi u żamm ta' fluwidu (nefħa ta' l-idejn, saqajn, riġlejn jew żieda fil-piż).

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

B'TAXOTERE ġew irrapportati problemi severi fil-ġilda bħal Sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS-*Stevens-Johnson Syndrome*), Nekroliżi Tossika tal-Epidermide (TEN, *Toxic Epidermal Necrolysis*) u Pustulloż Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*):
- sintomi ta' SJS/TEN jistgħu jinkludu l-formazzjoni ta' nfafet, qxur jew dmija minn kwalunkwe parti tal-ġilda tiegħek (inkluż xufftejk, għajnejk, ħalqek, imnieħrek, ġenitali, idejn jew saqajn) b'raxx jew mingħajru. Fl-istess ħin jista' jkollok ukoll sintomi li jixbhu dawk tal-influwenza bħal deni, tkexkix ta' bard jew uġigħ fil-muskoli.
- sintomi ta' AGEP jistgħu jinkludu raxx bi ħmura u qxur mifrux sew bi protuberanzi taħt il-ġilda minfuħa (inkluż fit-tinjiet tal-ġilda tiegħek, f'sidrek u fl-estremitajiet ta' fuq) u nfafet flimkien mad-deni.

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

Qabel ma tibda TAXOTERE, għid lit-tabib, lill-ispiżjar tal-isptar jew lill-infermier tiegħek jekk għandek xi problemi fil-kliewi jew livelli għoljin t'aċtu uriku fid-demm.

TAXOTERE fih l-alkoħol. Tkellem mat-tabib tiegħek jekk tbati mid-dipendendenza mill-alkoħol, mill-epilessija jew minn indeboliment tal-fwied. Ara wkoll is-sezzjoni "TAXOTERE fih l-ethanol (alkoħol)" aktar 'l isfel.

Mediċini oħra u TAXOTERE

Jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lis-spiżjar fl-isptar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta. Dan għaliex TAXOTERE jew il-mediċina l-oħra jistgħu ma jaħdmux tajjeb daqs dak mistenni u jista' jkun aktar probabbli li tiżviluppa xi effetti sekondarji L-ammont ta' alkoħol f'dan il-prodott mediċinali jista' jbiddel l-effetti ta' prodotti mediċinali oħra.

Tqala, treddigħ u fertilità

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

TAXOTERE MA JISTAX jittieħed jekk inti tqila b'tarbija ħlief meta huwa ndikat mit-tabib tiegħek.

M'għandekx toħroġ tqila waqt it-trattament u għal xahrejn wara li jintemm it-trattament b'din il-mediċina. Inti għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament u għal xahrejn wara li jintemm it-trattament, minħabba li TAXOTERE jista' jkun ta' ħsara għat-tarbija mhux imwielda. Jekk toħroġ tqila waqt it-trattament, għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament.

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

Jekk inti raġel li qed tiġi trattat b'TAXOTERE m'għandekx ittaqqal nisa u għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament u għal 4 xhur wara t-tmiem tat-trattament b'din il-mediċina. Huwa rakkomandat li tfittex parir dwar konservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament minħabba li docetaxel jista' jibdel il-fertilità maskili.

Sewqan u tħaddim ta' magni

L-ammont ta' alkoħol f'dan il-prodott mediċinali jista' jnaqqas il-ħila tal-pazjent li jsuq jew iħaddem magni. Jista' jkollok effetti sekondarji ta' din il-mediċina li jistgħu jnaqqsulek il-ħila tiegħek li ssuq, tuża l-għodda jew tħaddem 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-ispiżjar tal-isptar tiegħek.

TAXOTERE fih l-ethanol (alkoħol)

Dan il-prodott mediċinali fih 13 % (w/w) ethanol 95% v/v (alkoħol), jiġifieri sa 252 mg ethanol 95% v/v għal kull kunjett ta' solvent, ekwivalenti għal 6 ml ta' birra jew 2.6 ml ta' nbid.

Ta' ħsara għal min isofri mill-alkoħoliżmu.
Dan għandu jittieħed f'kunsiderazzjoni f'nisa tqal jew li qed irredgħu, fit-tfal u f'gruppi li huma f'riskju għoli bħal pazjenti b'mard fil-fwied jew bl-epilessija.

L-ammont ta' alkoħol f'dan il-prodott mediċinali jista' jkollu effetti fuq is-sistema nervuża ċentrali (il-parti tas-sistema nervuża li tinkludi l-moħħ u n-nervituri li jgħaddu mis-sinsla tad-dahar).

3. Kif għandek tuża TAXOTERE

TAXOTERE sejjer jingħatalek minn professjonist fil-qasam tas-saħħa.

Doża normali

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 tieħu.

Il-metodu u l-mod ta' kif jingħata

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

Kemm jingħata spiss

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

It-tabib tiegħek jista' jibdillek id-doża u l-frekwenza tad-dożi skont ir-riżultati tad-demm, il-qagħda ġenerali tiegħek u r-rispons għal TAXOTERE.Partikulament, jekk joghġbok, għid lit-tabib tiegħek jekk speċjalment tiżviluppa id-dijarea, selħiet fil-ħalq, sensazzjoni ta' tnemnim jew xi parti imtarrxa tal-ġisem jew deni u għidlu/ghidilha bir-riżultati tat-testijiet tiegħek tad-demm. B'din l-informazzjoni tippermetti lilhu/lilha biex jiddeċiedi/tiddeċiedi jekk id-dożżaġġ għandu jiġi mnaqqas. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek fl-isptar.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, TAXOTERE jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulħadd.

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

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

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

Waqt l-infużjoni fl-isptar jistgħu jseħħu dawn ir-reazzjonijiet allerġiċi (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,
- uġigħ fid-dahar,
- pressjoni baxxa

Reazzjonijiet aktar severi jistgħu jiġru.

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

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

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

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):
- infezzjonijiet, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija), jew dak taċ-ċelluli bojod (li huma importanti fit-taqbida kontra l-infezzjoni) u l-plejtlits,
- deni: jekk dan jiżviluppalek għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament
- reazzjonijiet allerġiċi kif deskritti hawn fuq
- nuqqas t'aptit (anoreskja)
- Insonnja
- sensazzjoni li xi parti imtarrxa ta' ġismek jew tnemnim, jew uġigh fil-ġogi jew muskoli
- uġigħ ta' ras
- tibdil fis-sens tat-tegħim

- infjammazzjoni ta' l-għajn jew tidmigħ ta' l-għajnejn
- nefħa dovuta għal difett fil-funzjoni tas-sistema limfatika
- qtugħ ta' nifs
- tnixxija ta' l-imnieħer; infjammazjoni tal-gerżuma u l-imnieħer; sogħla
- tinfaraġ
- selħiet fil-ħalq
- taqlib ta' l-istonku inklużi t-tqalligħ, rimettar u d-dijarea, stitikezza
- uġigħ addominali
- indiġistjoni
- twaqqigħ tax-xagħar: fil-biċċa l-kbira tal-każijiet ix-xagħar għandu jerġa' jikber b'mod normali. F'xi każijiet (frekwenza mhux magħrufa) ġie osservat twaqqigħ tax-xagħar permanenti.
- ħmura u nefħa tal-pali t'idejk jew il-qigħan ta'saqajk li jistgħu jikkaġunaw li l-ġilda titqaxxar (din tista' tiġri ukoll fid-dirgħajn, il-wiċċ u l-ġisem)
- bidla fil-kulur tad-dwiefer tieghek, li jistgħu jinqalgħu
- uġigħ fil-muskoli, uġigħ tad-dahar u uġigħ fl-ghadam
- bidla fil-mestrwazzjoni jew in-nuqqas tagħha
- nefħa ta' l-idejn, saqajn u riġlejn
- għejja jew tħossok qiesek bl-influwenza
- żieda jew tnaqqis fil-piż
- infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):
- candidiasis orali
- deidrazzjoni
- sturdament
- tnaqqis tas-smigħ
- waqgħa tal-pressjoni tad-demm; polz irregolari jew il-qalb tħabbat mgħaġġla
- insuffiċjenza tal-qalb
- esofaġite
- ħalq xott
- diffikultà jew ugigħ meta tibla'
- emoraġija
- l-enżimi għoljin tal-fwied (għalhekk, meħtieġa it-testijiet regolari tad-demm)
- żidiet fil-livelli taz-zokkor fid-demm (dijabete)
- tnaqqis fil-potassium, fil-calcium u/jew fil-phosphate fid-demm.

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 nefħa
- koaguli tad-demm
- lewkimja mijelojde akuta u sindrome mijelodisplastika (tipi ta' kanċer tad-demm) 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 tittieħed stima mid-dejta disponibbli)**:**
- mard interstizjali tal-pulmun (infjammazzjoni fil-pulmuni li tikkawża soghla u diffikultà biex tieħu n-nifs.Infjammazzjoni tal-pulmuni tista' wkoll tiżviluppa meta t-terapija b'docetaxel tintuża mar-radjuterapija)
- pnewmonja (infezzjoni fil-pulmuni)
- fibroži tal-pulmuni (titrabba bħal qoxra u r-rita tal-pulmun tiħxien b'konsegwenza li jkun hemm qtugħ ta' nifs)
- vista mċajpra minħabba nefħa tar-retina ġewwa l-għajn (edima makulari ċistojde)

- tnaqqis fil-livell tas-sodium u/jew tal-manjesju fid-demm tiegħek (disturbi fil-bilanċ tal-elettroliti)
- arritmija ventrikulari jew takikardija ventrikulari (li jidhru bħala tħabbit tal-qalb irregolari u/jew mgħaġġel, qtugħ sever tan-nifs, sturdament u/jew ħass ħażin). Xi wħud 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 dmija minn kwalunkwe parti tal-ġilda tiegħek (inkluż xufftejk, għajnejk, ħalqek, imnieħrek, ġenitali, idejn jew saqajn) b'raxx jew mingħajru. Fl-istess ħin jista' jkollok ukoll sintomi li jixbhu dawk tal-influwenza bħal deni, tkexkix ta' bard jew uġigħ fil-muskoli.)
- Pustulloži Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) (raxx bi ħmura u qxur mifrux sew bi protuberanzi taħt il-ġilda minfuħa (inkluż fit-tinjiet tal-ġilda tiegħek, f'sidrek u fl-estremitajiet 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-demm bħal żieda 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-sħan,ħomor u minfuħin-li tikkawża wġigħ fil-muskoli u debbulizza).

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar tal-isptar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju 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-mediċina.

5. Kif taħżen TAXOTERE

Żomm din il-mediċina fejn ma tintlaħaqx u ma tidhirx mit-tfal..

Din il-mediċina m'għandhiex tintuża wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna, folja tal-pakkett u kunjetti.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°Ċ jew taħt 2°Ċ.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Is-soluzzjoni tal-bidu trid tintuża immedjatament wara li tkun ippreparata. Madankollu, l-istabilità kimika u fiżika tas-soluzzjoni tal-bidu ntweriet li tibqa' tajba għal 8 sigħat meta tinżamm bejn 2° Ċ u t-8°Ċ jew f'temperatura ambjentali (taħt 25°Ċ).

L-infużjoni mħallta għall-użu trid tintuża fit-temperatura ambjentali fi żmien 4 sigħat (taħt 25°Ċ).

6. Kontenut tal-pakett u informazzjoni oħra

X'fih il-kunjett ta' TAXOTERE konċentrat
- Is-sustanza attiva hi docetaxel (bħala trihydrate). Kull ml tas-soluzzjoni ta' docetaxel fih 40 mg ta' docetaxel anidru. Kunjett wieħed fih 20 mg/0.5 ml ta' docetaxel.
- Is-sustanza l-oħra hi polysorbate 80.

X'fih il-kunjett ta' solvent
13% (w/w) t'ethanol 95% (ara sezzjoni 2) fl-ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher TAXOTERE u l-kontenut tal-pakkett
TAXOTERE 20 mg/0.5 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni hija soluzzjoni ċara, magħquda, safra għal safra tagħti fil-kannella.

Kull folja tal-pakkett fih:
- kunjett b'doża waħda ta' konċentrat u
- kunjett b'doża waħda ta' solvent .

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqegħid fis-Suq
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

Manifatturi
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta
sanofi S.r.l.
Tel: +39. 02 39394275

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra 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' TAGĦRIF FUQ IL-PREPARAZZJONI GHALL-UŻU B'TAXOTERE 20 mg/0.5 ml KONĊENTRAT BIEX ISSIR IT-TAĦLITA LIKWIDA GĦALL-INFUŻJONI BIS-SOLVENT TA'TAXOTERE

Huwa importanti li taqra l-kontenut sħiħ ta' din il-gwida qabel ma tipprepara jew is-soluzzjoni inizjali tal-bidu ta' TAXOTERE jew l-infużjoni ta' TAXOTERE.

1. FORMULAZZJONI

TAXOTERE 20 mg/0.5 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, hija taħlita ċara u magħquda, safra jew safra tagħti fil-kannella, u li għandha 40 mg/ml ta' docetaxel (anidru) fil-polysorbate 80 u citric acid. Is-solvent ta' TAXOTERE huwa taħlita ta' 13% (w/w) ethanol 95% fl-ilma għall-injezzjonijiet.

2. PREŻENTAZZJONI

TAXOTERE jigi bħala kunjett li ghandu doża waħda.

Kull kaxxa fiha kunjett wieħed ta' TAXOTERE (20 mg/0.5 ml) u kunjett wieħed ta' solvent korrispondenti għal TAXOTERE, f'pakketti bil-fojl.

Il-kunjetti ta' TAXOTERETAXOTERE għandhom jinħażnu bejn 2°C u 25°C u jkunu protetti mid-dawl .
Tużax TAXOTERE wara d-data ta' skadenza li tidher fuk il-kartuna, il-folja tal-pakkett u l-kunjetti.

2.1 Kunjett ta' TAXOTERE 20 mg/0.5 ml

- Il-kunjett ta' TAXOTERE ta' 20 mg/0.5 ml huwa wieħed ta' 7 ml magħmul minn ħġieġ ċar b'tapp aħdar li jinfetaħ billi tgħollih.

- Il-kunjett ta' TAXOTERE ta' 20 mg/0.5 ml fih soluzzjoni ta' docetaxel fil-polysorbate 80 b'konċentrazzjoni ta' 40 mg/ml.

- Kull kunjett ta' TAXOTERE 20 mg/0.5 ml fih 0.5 ml ta' soluzzjoni ta' docetaxel, b'konċentrazzjoni ta' 40 mg/ml fil-polysorbate 80 (volum attwali: 24.4 mg/0.61 ml). Dan il-volum sar waqt l-iżvilupp ta' TAXOTERE biex ipatti għat-telf ta' parti mill-likwidu waqt il-preparazzjoni tas-soluzzjoni inizjali (ara sezzjoni 4) dovut għall-formazzjoni ta'ragħwa, dak li jibqa' f'kuntatt mal-ħġieġ tal-kunjettu l-ammont ċkejken li jibqa' fil-flixkun u li ma jkunx jista' jittella'. Din iż-żieda fil-volum tiżgura li, wara li ssir it-taħlita tal-kontenut sħiħ tal-kunjett tas-solvent mal-kontenut tal-kunjett ta'TAXOTERE, ikun hemm ammont minimu li jista' jittella' ta' 2 ml, li għandu 10 mg/ml docetaxel, li jikkorrispondi għall-ammont indikat fuq it-tabella ta' 20 mg/0.5 ml kull fjala.

2.2 Solvent għall-kunjett ta' TAXOTERE 20 mg/0.5 ml:

- Is-solvent għal TAXOTERE 20 mg/0.5 ml huwa f'kunjett tal-ħġieġ ċar ta' 7 ml u li għandu tapp trasparenti u mingħajr kulur, li jinfetaħ billi tgħollih.

- Is-solvent għal TAXOTERE hu magħmul minn 13 % (w/w) ethanol 95% fl-ilma għall-injezzjonijiet.

- Kull kunjett tas-solvent, li tmur ma’ kunjett ta’ TAXOTERE 20 mg/0.5 ml, fiha 1.98 ml. Dan il-volum huwa aġġustat biex jikkomplementa l-volum ta’ TAXOTERE 20 mg/0.5 ml fil-kunjett tiegħu.Iż-żieda tal-kontenut sħiħ tas-solvent mill-kunjett, għall-kontenut tal-kunjett ta’TAXOTERE 20 mg/0.5 ml, jiżgura konċentrazzjoni tas-soluzzjoni inizjali ta’ 10 mg/ml ta’ docetaxel.

3. RAKKOMANDAZZJONIJIET GĦALL-IMMANIĠĠAR BIL-GALBU

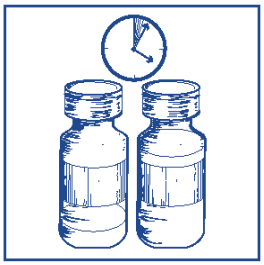
TAXOTERE hija sustanza kimika għall-użu kontra t-tumuri u, bħal kull sustanza potenzjalment tossika, trid tkun eżerċitata l-kawtela fl-immaniġġar u fil-preparazzjoni tat-taħlitiet ta’ TAXOTERE. L-użu ta’ l-ingwanti huwa irrakkomandat.

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

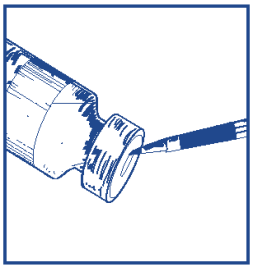
4. PREPARAZZJONI TAL-PRODOTT GĦALL-GĦOTI ĠOL-VINA

4.1 Preparazzjoni ta’ TAXOTERE, soluzzjoni inizjali (10 mg docetaxel/ml)

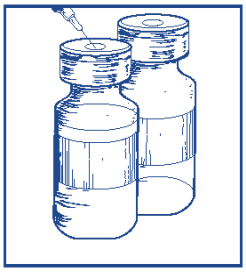
4.1.1 Jekk il-kunjetti kienu maħżuna fil-friġġ, ħalli n-numru ta’ kaxex ta’TAXOTERE li għandek bżonn f’temperatura ambjentali (taħt 25°Ċ) għal 5 minuti.



4.1.2 Uża siringa b’labra mwaħħla magħha u tella’ l-kontenut sħiħ tas-solvent ta’TAXOTERE, b’mod asettiku, billi taqleb il-kunjett tas-solvent partjalment rasu ’l isfel.



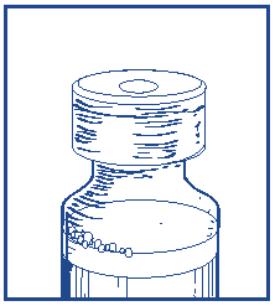
4.1.3 Injetta il-kontenut sħiħ tas-siringa fil-kunjett korrispondenti ta’ TAXOTERE.



4.1.4 Neħħi s-siringa u l-labra u ħawwad b'idejk billi ddawwar repetutament il-kunjett għal mhux anqas minn 45 sekonda. Iċċekċikx il-kunjett.

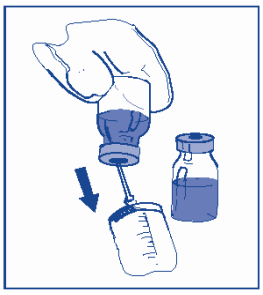
4.1.5 Ħalli il-kunjett, li issa fih is-soluzzjoni inizjali, joqgħod għal 5 minuti f'temperatura ambjentali (taħt 25°Ċ) u ara li t-taħlita hija omoġenja u ċara (il-formazzjoni tar-ragħwa hija ħaġa normali u tista' tibqa' anke wara 5 minuti dovuta għall-preżenza tal-polysorbate 80 fil-formulazzjoni).

Is-soluzzjoni inizjali għandha 10 mg/ml docetaxel u għandha tintuża immedjatament wara li tkun ippreparata. Madankollu, l-istabilità kimika u fiżika tas-soluzzjoni inizjali ntweriet li ddum għal 8 sigħat meta tkun maħżuna bejn +2°Ċ jew +8°Ċ jew f'temperatura ambjentali (taħt 25°Ċ).

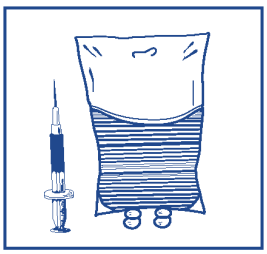


4.2 Preparazzjoni ta' l-infużjoni

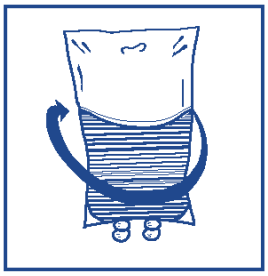
4.2.1 Jista' jagħti l-każ li jkollok tuża aktar minn kunjett wieħed għas-soluzzjoni inizjali mħallta biex tilħaq id-doża indikata għall-pazjent. Ibażżat fuq id-doża meħtieġa preċiżament f'milligrami għall pazjent,, tella' b'mod asettiku, l-ammont meħtieġ ta' soluzzjoni inizjali, li fiha 10 mg/ml ta' docetaxel, minn numru appropjat ta' kunjetti b'użu ta' siringi immarkati, bil-labar f'posthom. Biex nieħdu eżempju, doża ta' 140 mg ta' docetaxel tirrikjedi 14 ml ta' soluzzjoni inizjali ta' docetaxel .



4.2.2 Injetta l-volum meħtieġ tas-soluzjoni inizjali f'borża jew flixkun ta' l-infużjoni ta' 250 ml, li għandha/għandu soluzzjoni ta' 5% glukosju jew soluzzjoni tal-infużjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) kloridu tas-sodju. Jekk hija meħtieġa doża akbar minn 200 mg ta' docetaxel, uża volum t'infużjoni akbar biex tiżgura li ma teċċedix il-konċentrazzjoni ta' 0.74 mg/ml ta' docetaxel.



4.2.3 Ħawwad il-borża jew il-flixkun ta' l-infużjoni b'idejk billi iċċaqlaqha/iċċaqalqu minn naħa għall-oħra.



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

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

5. RIMI

Il-materjali kollha li ntużaw għas-soluzzjoni u għall-infużjoni għandhom jintremew kif jixraq skont il-proċeduri irrakkomandati. Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ . Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent
TAXOTERE 80 mg/2ml konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni
docetaxel

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F' dan il-fuljett:

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

1. X'inhu TAXOTERE u għalxiex jintuża

L-isem ta' din il-mediċina huwa TAXOTERE. 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' mediċini kontra l-kanċer li jissejħu taxoids.

TAXOTERE 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 ikkaratteriżżat minn ċelluli żgħar), kanċer tal-prostata, kanċer ta' l-istonku jew kanċer tar-ras u ta' l-għonq:
- Għat-trattament ta' kanċer avvanżat tas-sider, TAXOTERE jista' jingħata jew waħdu jew flimkien ma' doxorubicin jew trastuzumab jew capecitabine.
- Għat-trattament ta' kanċer bikri tas-sider b'involviment jew le tal-glandoli limfatiċi, TAXOTERE jista' jingħata flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide.
- Għat-trattament tal-kanċer tal-pulmun, TAXOTERE jista' jingħata jew waħdu jew flimkien ma cisplatin.
- Għat-trattament ta' kanċer tal-prostata, TAXOTERE jingħata flimkien ma' prednisone jew prednisolone.
- Għat-trattament ta' kanċer metastatiku ta' l-istonku, TAXOTERE jingħata flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil.
- Għat-trattament ta' kanċer tar-ras u l-għonq, TAXOTERE jingħata flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża TAXOTERE

M'jistax jingħatalek TAXOTERE :

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

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

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

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

Ser jgħidulek biex tieħu l-premedikazzjoni li tikkonsisti f'corticosteroid orali bħal dexamethasone, jum qabel tieħu TAXOTERE u trid tkompli hekk għal jum wieħed jew jumejn wara, biex tnaqqas ir-riskju ta' xi effetti mhux mixtieqa li jista' jkollok wara l-infużjoni ta'TAXOTERE, speċjalment reazzjonijiet allerġiċi u żamm ta' fluwidu (nefħa ta' l-idejn, saqajn, riġlejn jew żieda fil-piż).

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

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

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

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

Qabel ma tibda TAXOTERE, għid lit-tabib, lill-ispiżjar tal-isptar jew lill-infermier tiegħek jekk għandek xi problemi fil-kliewi jew livelli għoljin t'aċtu uriku fid-demm.

TAXOTERE fih l-alkoħol. Tkellem mat-tabib tiegħek jekk tbati mid-dipendendenza mill-alkoħol, mill-epilessija jew minn indeboliment tal-fwied. Ara wkoll is-sezzjoni "TAXOTERE fih l-ethanol (alkoħol)" aktar 'l isfel.

Mediċini oħra u TAXOTERE

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

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

Tqala, treddigħ u fertilità

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

TAXOTERE MA JISTAX jittieħed jekk inti tqila b’tarbija ħlief meta huwa ndikat mit-tabib tiegħek.

M’għandekx toħroġ tqila waqt it-trattament u għal xahrejn wara li jintemm it-trattament b’din il-mediċina. Inti għandek tuża metodu effettiv ta’ kontraċezzjoni waqt it-trattament u għal xahrejn wara li jintemm it-trattament, minħabba li TAXOTERE jista’ jkun ta’ ħsara għat-tarbija mhux imwielda. Jekk toħroġ tqila waqt it-trattament, għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Ma tistax tredda’ waqt li qed tieħu l-kura b’TAXOTERE.

Jekk inti raġel li qed tiġi trattat b’TAXOTERE m’għandekx ittaqqal nisa u għandek tuża metodu effettiv ta’ kontraċezzjoni matul it-trattament u għal 4 xhur wara t-tmiem tat-trattament b’din il-mediċina. Huwa rakkomandat li tfittex parir dwar konservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament minħabba li docetaxel jista’ jibdel il-fertilità maskili.

Sewqan u tħaddim ta’ magni

L-ammont ta’ alkoħol f’dan il-prodott mediċinali jista’ jnaqqas il-ħila tal-pazjent li jsuq jew iħaddem magni. Jista’ jkollok effetti sekondarji ta’ din il-mediċina li jistgħu jnaqqsulek il-ħila tiegħek li ssuq, tuża l-għodda jew tħaddem 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-ispiżjar tal-isptar tiegħek.

TAXOTERE fih l-ethanol (alkoħol)

Dan il-prodott mediċinali fih 13 % (w/w) ethanol 95% v/v (alkoħol), jiġifieri sa 252 mg ethanol 95% v/v għal kull kunjett ta’ solvent, ekwivalenti għal 6 ml ta’ birra jew 2.6 ml ta’ nbid.

Ta’ ħsara għal min isofri mill-alkoħoliżmu.
Dan għandu jittieħed f’kunsiderazzjoni f’nisa tqal jew li qed irredgħu, fit-tfal u f’gruppi li huma f’riskju għoli bħal pazjenti b’mard fil-fwied jew bl-epilessija.

L-ammont ta’ alkoħol f’dan il-prodott mediċinali jista’ jkollu effetti fuq is-sistema nervuża ċentrali (il-parti tas-sistema nervuża li tinkludi l-moħħ u n-nervituri li jgħaddu mis-sinsla tad-dahar).

3. Kif għandek tuża TAXOTERE

TAXOTERE sejjer jingħatalek minn professjonist fil-qasam tas-saħħa.

Doża normali

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 tieħu.

Il-metodu u l-mod ta’ kif jingħata

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

Kemm jingħata spiss

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

It-tabib tiegħek jista' jibdillek id-doża u l-frekwenza tad-dożi skont ir-riżultati tad-demm, il-qagħda ġenerali tiegħek u r-rispons għal TAXOTERE.Partikulament, jekk joghġbok, għid lit-tabib tiegħek jekk speċjalment tiżviluppa id-dijarea, selħiet fil-ħalq, sensazzjoni ta' tnemnim jew xi parti imtarrxa tal-ġisem jew deni u għidlu/ghidilha bir-riżultati tat-testijiet tiegħek tad-demm. B'din l-informazzjoni tippermetti lilhu/lilha biex jiddeċiedi/tiddeċiedi jekk id-dożżaġġ għandu jiġi mnaqqas. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek fl-isptar.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, TAXOTERE jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulħadd.

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

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

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

Waqt l-infużjoni fl-isptar jistgħu jseħħu dawn ir-reazzjonijiet allerġiċi (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,
- uġigħ fid-dahar,
- pressjoni baxxa

Reazzjonijiet aktar severi jistgħu jiġru.

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

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

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

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):
- infezzjonijiet, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija), jew dak taċ-ċelluli bojod (li huma importanti fit-taqbida kontra l-infezzjoni) u l-plejtlits,
- deni: jekk dan jiżviluppalek għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament
- reazzjonijiet allerġiċi kif deskritti hawn fuq
- nuqqas t'aptit (anoreskja)
- Insonnja
- sensazzjoni li xi parti imtarrxa ta' ġismek jew tnemnim, jew uġigh fil-ġogi jew muskoli
- uġigħ ta' ras
- tibdil fis-sens tat-tegħim

- infjammazzjoni ta' l-għajn jew tidmigħ ta' l-għajnejn
- nefħa dovuta għal difett fil-funzjoni tas-sistema limfatika
- qtugħ ta' nifs
- tnixxija ta' l-imnieħer; infjammazjoni tal-gerżuma u l-imnieħer; sogħla
- tinfaraġ
- selħiet fil-ħalq
- taqlib ta' l-istonku inklużi t-tqalligħ, rimettar u d-dijarea, stitikezza
- uġigħ addominali
- indiġistjoni
- twaqqigħ tax-xagħar: fil-biċċa l-kbira tal-każijiet ix-xagħar għandu jerġa' jikber b'mod normali. F'xi każijiet (frekwenza mhux magħrufa) ġie osservat twaqqigħ tax-xagħar permanenti.
- ħmura u nefħa tal-pali t'idejk jew il-qigħan ta'saqajk li jistgħu jikkaġunaw li l-ġilda titqaxxar (din tista' tiġri ukoll fid-dirgħajn, il-wiċċ u l-ġisem)
- bidla fil-kulur tad-dwiefer tieghek, li jistgħu jinqalgħu
- uġigħ fil-muskoli, uġigħ tad-dahar u uġigħ fl-ghadam
- bidla fil-mestrwazzjoni jew in-nuqqas tagħha
- nefħa ta' l-idejn, saqajn u riġlejn
- għejja jew tħossok qiesek bl-influwenza
- żieda jew tnaqqis fil-piż
- infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):
- candidiasis orali
- deidrazzjoni
- sturdament
- tnaqqis tas-smigħ
- waqgħa tal-pressjoni tad-demm; polz irregolari jew il-qalb tħabbat mgħaġġla
- insuffiċjenza tal-qalb
- esofaġite
- ħalq xott
- diffikultà jew ugigħ meta tibla'
- emoraġija
- l-enżimi għoljin tal-fwied (għalhekk, meħtieġa it-testijiet regolari tad-demm)
- żidiet fil-livelli taz-zokkor fid-demm (dijabete)
- tnaqqis fil-potassium, fil-calcium u/jew fil-phosphate fid-demm.

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 nefħa
- infjammazzjoni tal-musrana l-kbira u tal-musrana z-zgħira; perforament ta' l-imsaren
- koaguli tad-demm
- lewkimja mijelojde akuta u sindrome mijelodisplastika (tipi ta' kanċer tad-demm) 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 tittieħed stima mid-dejta disponibbli)**:**
- mard interstizjali tal-pulmun (infjammazzjoni fil-pulmuni li tikkawża soghla u diffikultà biex tieħu n-nifs.Infjammazzjoni tal-pulmuni tista' wkoll tiżviluppa meta t-terapija b'docetaxel tintuża mar-radjuterapija)
- pnewmonja (infezzjoni fil-pulmuni)
- fibroži tal-pulmuni (titrabba bħal qoxra u r-rita tal-pulmun tiħxien b'konsegwenza li jkun hemm qtugħ ta' nifs)

- vista mċajpra minħabba nefħa tar-retina ġewwa l-għajn (edima makulari ċistojde)
- tnaqqis fil-livell tas-sodium u/jew tal-manjesju fid-demm tiegħek (disturbi fil-bilanċ tal-elettroliti)
- arritmija ventrikulari jew takikardija ventrikulari (li jidhru bħala tħabbit tal-qalb irregolari u/jew mgħaġġel, qtugħ sever tan-nifs, sturdament u/jew ħass ħażin). Xi wħud 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 dmija minn kwalunkwe parti tal-ġilda tiegħek (inkluż xufftejk, għajnejk, ħalqek, imnieħrek, ġenitali, idejn jew saqajn) b'raxx jew mingħajru. Fl-istess ħin jista' jkollok ukoll sintomi li jixbhu dawk tal-influwenza bħal deni, tkexkix ta' bard jew uġigħ fil-muskoli.)
- Pustulloż Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) (raxx bi ħmura u qxur mifrux sew bi protuberanzi taħt il-ġilda minfuħa (inkluż fit-tinjiet tal-ġilda tiegħek, f'sidrek u fl-estremitajiet 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-demm bħal żieda 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-sħan,ħomor u minfuħin-li tikkawża wġigħ fil-muskoli u debbulizza).

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar tal-isptar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju 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-mediċina.

5. Kif taħżen TAXOTERE

Żomm din il-mediċina fejn ma tintlaħaqx u ma tidhirx mit-tfal..

Din il-mediċina m'għandhiex tintuża wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna, folja tal-pakkett u kunjetti.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°Ċ jew taħt 2°Ċ.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Is-soluzzjoni tal-bidu trid tintuża immedjatament wara li tkun ippreparata. Madankollu, l-istabilità kimika u fiżika tas-soluzzjoni tal-bidu ntweriet li tibqa' tajba għal 8 sigħat meta tinżamm bejn 2° Ċ u t-8°Ċ jew f'temperatura ambjentali (taħt 25°Ċ).

L-infużjoni mħallta għall-użu trid tintuża fit-temperatura ambjentali fi żmien 4 sigħat (taħt 25°Ċ).

6. Kontenut tal-pakett u informazzjoni oħra

X'fih il-kunjett ta' TAXOTERE konċentrat
- Is-sustanza attiva hi docetaxel (bħala trihydrate). Kull ml tas-soluzzjoni ta' docetaxel fih 40 mg ta' docetaxel anidru. Kunjett wieħed fih 80 mg/2 ml ta' docetaxel.
- Is-sustanza l-oħra hi polysorbate 80.

X'fih il-kunjett ta' solvent
13% (w/w) t'ethanol 95% (ara sezzjoni 2) fl-ilma għall-injezzjonijiet

Kif jidher TAXOTERE u l-kontenut tal-pakkett
TAXOTERE 80 mg/2 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni hija soluzzjoni ċara, magħquda, safra għal safra tagħti fil-kannella.

Kull folja tal-pakkett fih:
- kunjett b'doża waħda ta' TAXOTERE 80mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni u
- kunjett b'doża waħda ta' solvent ta' TAXOTERE.

Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqegħid fis-Suq
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

Manifatturi
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
sanofi S.r.l.
Tel: +39. 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi S.r.l..
Tel: 800536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra 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' TAGĦRIF FUQ IL-PREPARAZZJONI GĦALL-UŻU B'TAXOTERE 80 mg/2 ml KONĊENTRAT BIEX ISSIR IT-TAĦLITA LIKWIDA GĦALL-INFUŻJONI BIS-SOLVENT TA'TAXOTERE

Huwa importanti li taqra l-kontenut sħiħ ta' din il-gwida qabel ma tipprepara jew is-soluzzjoni inizjali tal-bidu ta' TAXOTERE jew l-infużjoni ta' TAXOTERE.

1. FORMULAZZJONI

TAXOTERE 80 mg/2 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, hija taħlita ċara u magħquda, safra jew safra tagħti fil-kannella, u li għandha 40 mg/ml ta' docetaxel (anidru) fil-polysorbate 80 u citric acid. Is-solvent ta' TAXOTERE huwa taħlita ta' 13% (w/w) ethanol 95% fl-ilma għall-injezzjonijiet.

2. PREŻENTAZZJONI

TAXOTERE jigi bħala kunjett li ghandu doża waħda.

Kull kaxxa fiha kunjett wieħed ta' TAXOTERE ta' 80 mg/2 ml u kunjett wieħed ta' solvent korrispondenti għal TAXOTERE, f'pakketti bil-fojl.

Il-kunjetti ta' TAXOTERE TAXOTERE għandhom jinħażnu bejn 2°C u 25°C u jkunu protetti mid-dawl .
Tużax TAXOTERE wara d-data ta' skadenza li tidher fuk il-kartuna, il-folja tal-pakkett u l-kunjetti.

2.1 Kunjett ta' TAXOTERE 80 mg/2 ml

- Il-kunjett ta' TAXOTERE ta' 80 mg/2 ml huwa wieħed ta' 7 ml magħmul minn ħġieġ ċar b'tapp aħdar li jinfetaħ billi tgħollih.

- Il-kunjett ta' TAXOTERE ta' 80 mg/2 ml fih soluzzjoni ta' docetaxel fil-polysorbate 80 b'konċentrazzjoni ta' 40 mg/ml.

- Kull kunjett ta' TAXOTERE 80 mg/2 ml fih 2.0 ml ta' soluzzjoni ta' docetaxel, b'konċentrazzjoni ta' 40 mg/ml fil-polysorbate 80 (volum attwali: 99.4 mg/2.36 ml). Dan il-volum sar waqt l-iżvilupp ta' TAXOTERE biex ipatti għat-telf ta' parti mill-likwidu waqt il-preparazzjoni tas-soluzzjoni inizjali (ara sezzjoni 4) dovut għall-formazzjoni ta'ragħwa, dak li jibqa' f'kuntatt mal-ħġieġ tal-kunjettu l-ammont ċkejken li jibqa' fil-flixkun u li ma jkunx jista' jittella'. Din iż-żieda fil-volum tiżgura li, wara li ssir it-taħlita tal-kontenut sħiħ tal-kunjett tas-solvent mal-kontenut tal-kunjett ta'TAXOTERE, ikun hemm ammont minimu li jista' jittella' ta' 8 ml, li għandu 10 mg/ml docetaxel, li jikkorrispondi għall-ammont indikat fuq it-tabella ta' 80 mg/2 ml kull fjala.

2.2 Solvent għall-kunjett ta' TAXOTERE 80 mg/2 ml:

- Is-solvent għal TAXOTERE 80 mg/2 ml huwa f'kunjett tal-ħġieġ ċar ta' 15 ml u li għandu tapp trasparenti u mingħajr kulur, li jinfetaħ billi tgħollih.

- Is-solvent għal TAXOTERE hu magħmul minn 13% (w/w) ethanol 95% fl-ilma għall-injezzjonijiet.

- Kull kunjett tas-solvent, li tmur ma' kunjett ta' TAXOTERE 80 mg/2 ml, fiha 7.33 ml. Dan il-volum huwa aġġustat biex jikkomplementa l-volum ta' TAXOTERE 80 mg/2 ml fil-kunjett tiegħu.Iż-żieda tal-kontenut sħiħ tas-solvent mill-kunjett, għall-kontenut tal-kunjett ta' TAXOTERE 80 mg/2 ml, jiżgura konċentrazzjoni tas-soluzzjoni inizjali ta' 10 mg/ml ta' docetaxel.

3. RAKKOMANDAZZJONIJIET GĦALL-IMMANIĠĠAR BIL-GALBU

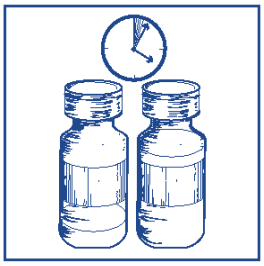
TAXOTERE hija sustanza kimika għall-użu kontra t-tumuri u, bħal kull sustanza potenzjalment tossika, trid tkun eżerċitata l-kawtela fl-immaniġġar u fil-preparazzjoni tat-taħlitiet ta' TAXOTERE. L-użu ta' l-ingwanti huwa irrakkomandat.

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

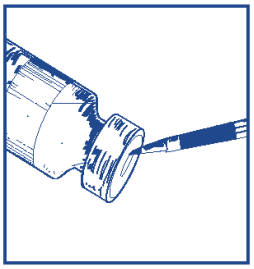
4. PREPARAZZJONI TAL-PRODOTT GĦALL-GĦOTI ĠOL-VINA

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

4.1.1 Jekk il-kunjetti kienu maħżuna fil-friġġ, ħalli n-numru ta' kaxex ta'TAXOTERE li għandek bżonn f'temperatura ambjentali (taħt 25°Ċ) għal 5 minuti.



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

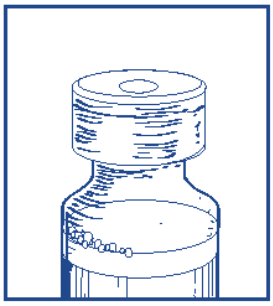


4.1.3 Injetta il-kontenut sħiħ tas-siringa fil-kunjett korrispondenti ta' TAXOTERE.

4.1.4 Neħħi s-siringa u l-labra u ħawwad b'idejk billi ddawwar repetutament il-kunjett għal mhux anqas minn 45 sekonda. Iċċekkikx il-kunjett.

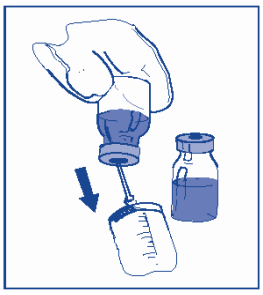
4.1.5 Ħalli il-kunjett, li issa fih is-soluzzjoni inizjali, joqgħod għal 5 minuti f'temperatura ambjentali (taħt 25°Ċ) u ara li t-taħlita hija omoġenja u ċara (il-formazzjoni tar-ragħwa hija ħaġa normali u tista' tibqa' anke wara 5 minuti dovuta għall-preżenza tal-polysorbate 80 fil-formulazzjoni).

Is-soluzzjoni inizjali għandha 10 mg/ml docetaxel u għandha tintuża immedjatament wara li tkun ippreparata. Madankollu, l-istabilità kimika u fiżika tas-soluzzjoni inizjali ntweriet li ddum għal 8 sigħat meta tkun maħżuna bejn +2°Ċ jew +8°Ċ jew f'temperatura ambjentali (taħt 25°Ċ).

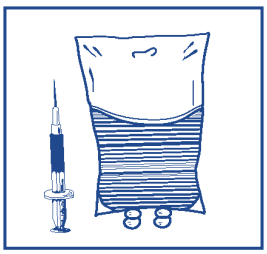


4.2 Preparazzjoni ta' l-infużjoni

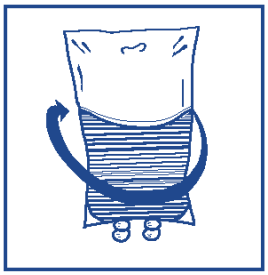
4.2.1 Jista' jagħti l-każ li jkollok tuża aktar minn kunjett wieħed għas-soluzzjoni inizjali mħallta biex tilħaq id-doża indikata għall-pazjent. Ibażżat fuq id-doża meħtieġa preċiżament f'milligrami għall pazjent,, tella' b'mod asettiku, l-ammont meħtieġ ta' soluzzjoni inizjali, li fiha 10 mg/ml ta' docetaxel, minn numru appropjat ta' kunjetti b'użu ta' siringi immarkati, bil-labar f'posthom. Biex nieħdu eżempju, doża ta' 140 mg ta' docetaxel tirrikjedi 14 ml ta' soluzzjoni inizjali ta' docetaxel .



4.2.2 Injetta l-volum meħtieġ tas-soluzjoni inizjali f'borża jew flixkun ta' l-infużjoni ta' 250 ml, li għandha/għandu soluzzjoni ta' 5% glukosju jew soluzzjoni għall-infużjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) kloridu tas-sodju. Jekk hija meħtieġa doża akbar minn 200 mg ta' docetaxel, uża volum t'infużjoni akbar biex tiżgura li ma teċċedix il-konċentrazzjoni ta' 0.74 mg/ml ta' docetaxel.



4.2.3 Ħawwad il-borża jew il-flixkun ta' l-infużjoni b'idejk billi iċċaqlaqha/iċċaqalqu minn naħa għall-oħra.



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

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

5. RIMI

Il-materjali kollha li ntużaw għas-soluzzjoni u għall-infużjoni għandhom jintremew kif jixraq skont il-proċeduri irrakkomandati. Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ . Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

TAXOTERE 20 mg/1 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
docetaxel

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F' dan il-fuljett:

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

1. X'inhu TAXOTERE u għalxiex jintuża

L-isem ta' din il-mediċina huwa TAXOTERE. 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' mediċini kontra l-kanċer li jissejħu taxoids.

TAXOTERE 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 ikkaratteriżżat minn ċelluli żgħar), kanċer tal-prostata, kanċer ta' l-istonku jew kanċer tar-ras u ta' l-għonq:
- Għat-trattament ta' kanċer avvanżat tas-sider, TAXOTERE jista' jingħata jew waħdu jew flimkien ma' doxorubicin jew trastuzumab jew capecitabine.
- Għat-trattament ta' kanċer bikri tas-sider b'involviment jew le tal-glandoli limfatiċi, TAXOTERE jista' jingħata flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide.
- Għat-trattament tal-kanċer tal-pulmun, TAXOTERE jista' jingħata jew waħdu jew flimkien ma cisplatin.
- Għat-trattament ta' kanċer tal-prostata, TAXOTERE jingħata flimkien ma' prednisone jew prednisolone.
- Għat-trattament ta' kanċer metastatiku ta' l-istonku, TAXOTERE jingħata flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil.
- Għat-trattament ta' kanċer tar-ras u l-għonq, TAXOTERE jingħata flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża TAXOTERE

M'għandux jingħatalek TAXOTERE:

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

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

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

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

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

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

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

Ser jgħidulek biex tieħu l-premedikazzjoni li tikkonsisti f'corticosteroid orali bħal dexamethasone, jum qabel tieħu TAXOTERE u trid tkompli hekk għal jum wieħed jew jumejn wara, biex tnaqqas ir-riskju ta' xi effetti mhux mixtieqa li jista' jkollok wara l-infużjoni ta'TAXOTERE, speċjalment reazzjonijiet allerġiċi u żamm ta' fluwidu (nefħa ta' l-idejn, saqajn, riġlejn jew żieda fil-piż).

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

B'TAXOTERE ġew irrapportati problemi severi fil-ġilda bħal Sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS-*Stevens-Johnson Syndrome*), Nekroliżi Tossika tal-Epidermide (TEN, *Toxic Epidermal Necrolysis*) u Pustulloż Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*):
- sintomi ta' SJS/TEN jistgħu jinkludu l-formazzjoni ta' nfafet, qxur jew dmija minn kwalunkwe parti tal-ġilda tiegħek (inkluż xufftejk, għajnejk, ħalqek, imnieħrek, ġenitali, idejn jew saqajn) b'raxx jew mingħajru. Fl-istess ħin jista' jkollok ukoll sintomi li jixbhu dawk tal-influwenza bħal deni, tkexkix ta' bard jew uġigħ fil-muskoli.
- sintomi ta' AGEP jistgħu jinkludu raxx bi ħmura u qxur mifrux sew bi protuberanzi taħt il-ġilda minfuħa (inkluż fit-tinjiet tal-ġilda tiegħek, f'sidrek u fl-estremitajiet ta' fuq) u nfafet flimkien mad-deni.

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

Qabel ma tibda TAXOTERE, għid lit-tabib, lill-ispiżjar tal-isptar jew lill-infermier tiegħek jekk għandek xi problemi fil-kliewi jew livelli għoljin t'aċtu uriku fid-demm.

TAXOTERE fih l-alkoħol. Iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk tbati minn dipendenza tal-alkoħol, mill-epilessija jew minn indeboliment tal-fwied. Ara wkoll is-sezzjoni **"**TAXOTERE fih l-ethanol (l-alkoħol)" hawn taħt.

Mediċini oħra u TAXOTERE

Jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lis-spiżjar fl-isptar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta. Dan għaliex TAXOTERE jew il-mediċina l-oħra jistgħu ma jaħdmux tajjeb daqs dak mistenni u jista' jkun aktar probabbli li tiżviluppa xi effetti sekondarji L-ammont ta' alkoħol f'dan il-prodott mediċinali jista' jbiddel l-effetti ta' prodotti mediċinali oħra.

Tqala, treddigħ u fertilità

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

TAXOTERE MA JISTAX jittieħed jekk inti tqila b'tarbija ħlief meta huwa ndikat mit-tabib tiegħek.

M'għandekx toħroġ tqila waqt it-trattament u għal xahrejn wara li jintemm it-trattament b'din il-mediċina. Inti għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament u għal xahrejn wara li jintemm it-trattament, minħabba li TAXOTERE jista' jkun ta' ħsara għat-tarbija mhux imwielda. Jekk toħroġ tqila waqt it-trattament, għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament.

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

Jekk inti raġel li qed tiġi trattat b'TAXOTERE m'għandekx ittaqqal nisa u għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament u għal 4 xhur wara t-tmiem tat-trattament b'din il-mediċina. Huwa rakkomandat li tfittex parir dwar konservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament minħabba li docetaxel jista' jibdel il-fertilità maskili.

Sewqan u tħaddim ta' magni

L-ammont ta' alkoħol f'dan il-prodott mediċinali jista' jnaqqas il-ħila tal-pazjent li jsuq jew iħaddem magni. Jista' jkollok effetti sekondarji ta' din il-mediċina li jistgħu jnaqqsulek il-ħila tiegħek li ssuq, tuża l-għodda jew tħaddem 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-ispiżjar tal-isptar tiegħek.

TAXOTERE fih l-ethanol (l-alkoħol)

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

Dan jista' jkun ta' ħsara għal dawk li jbatu mill-alkoħoliżmu
Biex jittieħed kont f'nisa tqal jew li qed ireddgħu, tfal u gruppi b'riskju għoli bħal pazjenti b'mard tal-fwied, jew epilessija.

L-ammont ta' alkoħol f'dan il-prodott mediċinali jista' jkollu effetti fuq is-sistema nervuża ċentrali (il-parti tas-sistema nervuża li tinkludi l-moħħ u n-nervituri li jgħaddu mis-sinsla tad-dahar).

3. Kif għandek tuża TAXOTERE

TAXOTERE sejjer jingħatalek minn professjonist fil-qasam tas-saħħa.

Doża normali

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 tieħu.

Il-metodu u l-mod ta' kif jingħata

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

Kemm jingħata spiss

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

It-tabib tiegħek jista' jibdillek id-doża u l-frekwenza tad-dożi skont ir-riżultati tad-demm, il-qagħda ġenerali tiegħek u r-rispons għal TAXOTERE. Partikulament, jekk joghġbok, għid lit-tabib tiegħek jekk speċjalment tiżviluppa id-dijarea, selħiet fil-ħalq, sensazzjoni ta' tnemnim jew xi parti imtarrxa tal-ġisem jew deni u għidlu/ghidilha bir-riżultati tat-testijiet tiegħek tad-demm. B'din l-informazzjoni tippermetti lilhu/lilha biex jiddeċiedi/tiddeċiedi jekk id-dożżaġġ għandu jiġi mnaqqas. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek fl-isptar.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, TAXOTERE jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulħadd.

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

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

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

Waqt l-infużjoni fl-isptar jistgħu jseħħu dawn ir-reazzjonijiet allerġiċi (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,
- uġigħ fid-dahar,
- pressjoni baxxa

Reazzjonijiet aktar severi jistgħu jiġru.

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

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

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

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):
- infezzjonijiet, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija), jew dak taċ-ċelluli bojod (li huma importanti fit-taqbida kontra l-infezzjoni) u l-plejtlits,
- deni: jekk dan jiżviluppalek għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament
- reazzjonijiet allerġiċi kif deskritti hawn fuq
- nuqqas t'aptit (anoreskja)
- Insonnja
- sensazzjoni li xi parti imtarrxa ta' ġismek jew tnemnim, jew uġigh fil-ġogi jew muskoli
- uġigħ ta' ras
- tibdil fis-sens tat-tegħim

- infjammazzjoni ta' l-għajn jew tidmigħ ta' l-għajnejn
- nefħa dovuta għal difett fil-funzjoni tas-sistema limfatika
- qtugħ ta' nifs
- tnixxija ta' l-imnieħer; infjammazjoni tal-gerżuma u l-imnieħer; sogħla
- tinfaraġ
- selħiet fil-ħalq
- taqlib ta' l-istonku inklużi t-tqalligħ, rimettar u d-dijarea, stitikezza
- uġigħ addominali
- indiġistjoni
- twaqqigħ tax-xagħar: fil-biċċa l-kbira tal-każijiet ix-xagħar għandu jerġa' jikber b'mod normali. F'xi każijiet (frekwenza mhux magħrufa) ġie osservat twaqqigħ tax-xagħar permanenti.
- ħmura u nefħa tal-pali t'idejk jew il-qigħan ta'saqajk li jistgħu jikkaġunaw li l-ġilda titqaxxar (din tista' tiġri ukoll fid-dirgħajn, il-wiċċ u l-ġisem)
- bidla fil-kulur tad-dwiefer tieghek, li jistgħu jinqalgħu
- uġigħ fil-muskoli, uġigħ tad-dahar u uġigħ fl-ghadam
- bidla fil-mestrwazzjoni jew in-nuqqas tagħha
- nefħa ta' l-idejn, saqajn u riġlejn
- għejja jew tħossok qiesek bl-influwenza
- żieda jew tnaqqis fil-piż
- infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):
- candidiasis orali
- deidrazzjoni
- sturdament
- tnaqqis tas-smigħ
- waqgħa tal-pressjoni tad-demm; polz irregolari jew il-qalb tħabbat mgħaġġla
- insuffiċjenza tal-qalb
- esofaġite
- ħalq xott
- diffikultà jew ugigħ meta tibla'
- emoraġija
- l-enżimi għoljin tal-fwied (għalhekk, meħtieġa it-testijiet regolari tad-demm)
- żidiet fil-livelli taz-zokkor fid-demm (dijabete)
- tnaqqis fil-potassium, fil-calcium u/jew fil-phosphate fid-demm.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):
- candidiasis orali
- deidrazzjoni
- sturdament
- tnaqqis tas-smigħ
- waqgħa tal-pressjoni tad-demm; polz irregolari jew il-qalb tħabbat mgħaġġla
- insuffiċjenza tal-qalb
- esofaġite
- ħalq xott
- diffikultà jew ugigħ meta tibla'
- emoraġija
- l-enżimi għoljin tal-fwied (għalhekk, meħtieġa it-testijiet regolari tad-demm).

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 nefħa
- infjammazzjoni tal-musrana l-kbira u tal-musrana z-zgħira; perforament ta' l-imsaren
- koaguli tad-demm

- lewkimja mijelojde akuta u sindrome mijelodisplastika (tipi ta' kanċer tad-demm) 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 tittieħed stima mid-dejta disponibbli)**:**
- mard interstizjali tal-pulmun (infjammazzjoni fil-pulmuni li tikkawża soghla u diffikultà biex tieħu n-nifs.Infjammazzjoni tal-pulmuni tista' wkoll tiżviluppa meta t-terapija b'docetaxel tintuża mar-radjuterapija)
- pnewmonja (infezzjoni fil-pulmuni)
- fibrożi tal-pulmuni (titrabba bħal qoxra u r-rita tal-pulmun tiħxien b'konsegwenza li jkun hemm qtugħ ta' nifs)
- vista mċajpra minħabba nefħa tar-retina ġewwa l-għajn (edima makulari ċistojde)
- tnaqqis fil-livell tas-sodium u/jew tal-manjesju fid-demm tiegħek (disturbi fil-bilanċ tal-elettroliti)
- arritmija ventrikulari jew takikardija ventrikulari (li jidhru bħala tħabbit tal-qalb irregolari u/jew mgħaġġel, qtugħ sever tan-nifs, sturdament u/jew ħass ħażin). Xi wħud 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 dmija minn kwalunkwe parti tal-ġilda tiegħek (inkluż xufftejk, għajnejk, ħalqek, imnieħrek, ġenitali, idejn jew saqajn) b'raxx jew mingħajru. Fl-istess ħin jista' jkollok ukoll sintomi li jixbhu dawk tal-influwenza bħal deni, tkexkix ta' bard jew uġigħ fil-muskoli.)
- Pustulloż Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) (raxx bi ħmura u qxur mifrux sew bi protuberanzi taħt il-ġilda minfuħa (inkluż fit-tinjiet tal-ġilda tiegħek, f'sidrek u fl-estremitajiet 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-demm bħal żieda 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-sħan,ħomor u minfuħin-li tikkawża wġigħ fil-muskoli u debbulizza).

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar tal-isptar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju 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-mediċina.

5. Kif taħżen TAXOTERE

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

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

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

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

Mil-lat mikrobijoloġiku, ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni għandha ssir taħt kundizzjonijiet asettiċi u kkontrollati.

Uża immedjatament il-mediċina ladarba ġiet miżjuda fil-borża ta 'infużjoni. Jekk ma jintużax immedjatament, fi żminijiet ta' ħażna 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 mħażna 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.

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

6. Kontenut tal-pakett u informazzjoni oħra

X'fih TAXOTERE
- Is-sustanza attiva hi docetaxel (bħala trihydrate). Kull ml tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' docetaxel fih 20 mg ta' docetaxel.
- Is-sustanza l-oħra huma polysorbate 80, ethanol anidru (ara sezzjoni 2) u aċidu ċitriku.

Kif jidher TAXOTERE u l-kontenut tal-pakkett
Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni, TAXOTERE, huwa soluzzjoni ta' kulur isfar mitfi għall-dak isfar jagħti fil-kanella. Il-konċentrat huwa fornut minn kunjett ta' 7 ml magħmul minn ħġieġ bla kulur ċar (tip I), b'tapp bis-siġil aħdar u li tista' tiftħu billi tgħolliħ.

Kull kaxxa fiha kunjett wieħed ta' 1 ml ta' konċentrat (docetaxel 20 mg).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqegħid fis-Suq
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

Manifatturi
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

Jew

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
L-Ungerija

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
SanofiA/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
sanofi S.r.l.
Tel: +39. 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia
sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra 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 GĦALL-UŻU MA' TAXOTERE 20 mg/1 ml KONĊENTRAT GĦAL SOLUZZJONI GĦALL-INFUŻJONI

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

Rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġar bla periklu
Docetaxel huwa sustanza antineoplastika u bħal kull sustanza oħra li tista' tkun tossika, wieħed 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 TAXOTERE jiġi f'kuntatt mal-ġilda, aħsel sew u immedjatament bis-sapun u l-ilma. Jekk b'xi mod jiġi f'kuntatt mal-membrani mukuża aħsel sew u immedjatament bl-ilma.

Preparazzjoni għall-għoti minn ġol-vini

Preparazzjoni tas-soluzzjoni ta' l-infużjoni
TUŻAX prodotti oħra mediċinali ta' docetaxel li fihom zewġ kunjetti (konċentrat u solvent) ma' dan il-prodott mediċinali (TAXOTERE 20 mg/1 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, li jkun fih biss kunjett wieħed).

TAXOTERE 20 mg/1 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni m'għandux bżonn li l-ewwel jiġi dilwit b'xi solvent u huwa lest biex jiżdied mas-soluzzjoni ta' infużjoni.

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

Fil-kunjett ta' TAXOTERE 20 mg/1 ml, il-konċentrat ta' docetaxel hu 20mg/ml
- Imbagħad, injetta permezz ta' injezzjoni waħda (titqiba waħda) ġo flixkun jew borża ta' infużjoni ta' 250 ml li jkun fihom jew soluzzjoni ta' 5 % glucose jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml sodium chloride (0.9 %). Jekk ikun hemm bżonn ta' doża aktar minn 190 mg docetaxel, il-kontenitur tal-infużjoni għandu jkun ta' volum akbar sabiex il-konċentrazzjoni ta' docetaxel ma tkunx iżjed minn 0.74 mg/ml.
- B'mod manwali ħallat il-borża jew il-flixkun tal-infużjoni billi xxenglu minn naħa għal oħra.
- Mil-lat mikrobijoloġiku, ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni għandha ssir taħt kundizzjonijiet asettiċi u kkontrollati u s-soluzzjoni ta' l-infużjoni għandu jiġi użat minnufih. Jekk ma jintużax immedjatament, fi żminijiet ta' ħażna 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 tinħażen taħt 25°C, tibqa' stabbli għal 6 sigħat. Għandha tiġi użata fi żmien 6 sigħat (inkluż is-siegħa ta' amministrazzjoni bħala infużjoni minn ġol-vini).
  Barra minn hekk, ġie muri li, f'borož li mhumiex tal-PVC, l-istabilità fiżika u kimika waqt l-użu, tas-soluzzjoni tal-infużjoni magħmula skont kif irrakkomandat, hija valida għal 48 siegħa meta tiġi mħażna f'temperatura ta' bejn 2°C sa 8°C.
  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 TAXOTERE għandu jiġi eżaminat b' mod viżwali u soluzzjonijiet li jkun fihom xi materja solida għandhom jintremew.

Rimi
Kull ħaġa li ntużat għad-dilwizzjoni u għall-għoti għandha tintrema skont il-proċeduri standard. Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ . Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

TAXOTERE 80 mg/4 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
docetaxel

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F' dan il-fuljett:

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

1. X'inhu TAXOTERE u għalxiex jintuża

L-isem ta' din il-mediċina huwa TAXOTERE. 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' mediċini kontra l-kanċer li jissejħu taxoids.

TAXOTERE 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 ikkaratteriżżat minn ċelluli żgħar), kanċer tal-prostata, kanċer ta' l-istonku jew kanċer tar-ras u ta' l-għonq:
- Għat-trattament ta' kanċer avvanżat tas-sider, TAXOTERE jista' jingħata jew waħdu jew flimkien ma' doxorubicin jew trastuzumab jew capecitabine.
- Għat-trattament ta' kanċer bikri tas-sider b'involviment jew le tal-glandoli limfatiċi, TAXOTERE jista' jingħata flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide.
- Għat-trattament tal-kanċer tal-pulmun, TAXOTERE jista' jingħata jew waħdu jew flimkien ma cisplatin.
- Għat-trattament ta' kanċer tal-prostata, TAXOTERE jingħata flimkien ma' prednisone jew prednisolone.
- Għat-trattament ta' kanċer metastatiku ta' l-istonku, TAXOTERE jingħata flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil.
- Għat-trattament ta' kanċer tar-ras u l-għonq, TAXOTERE jingħata flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża TAXOTERE

M'għandux jingħatalek TAXOTERE

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

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

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

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

Ser jgħidulek biex tieħu l-premedikazzjoni li tikkonsisti f'corticosteroid orali bħal dexamethasone, jum qabel tieħu TAXOTERE u trid tkompli hekk għal jum wieħed jew jumejn wara, biex tnaqqas ir-riskju ta' xi effetti mhux mixtieqa li jista' jkollok wara l-infużjoni ta'TAXOTERE, speċjalment reazzjonijiet allerġiċi u żamm ta' fluwidu (nefħa ta' l-idejn, saqajn, riġlejn jew żieda fil-piż).

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

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

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

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

Qabel ma tibda TAXOTERE, għid lit-tabib, lill-ispiżjar tal-isptar jew lill-infermier tiegħek jekk għandek xi problemi fil-kliewi jew livelli għoljin t'aċtu uriku fid-demm.

TAXOTERE fih l-alkoħol. Iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk tbati minn dipendenza tal- alkoħol, mill-epilessija jew minn indeboliment tal-fwied. Ara wkoll is-sezzjoni **"**TAXOTERE fih l-ethanol (l-alkoħol)" hawn taħt.

Mediċini oħra u TAXOTERE

Jekk joghġbok, għid lit-tabib jew lis-spiżjar fl-isptar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta. Dan għaliex TAXOTERE jew il-mediċina l-oħra jistgħu ma jaħdmux tajjeb daqs dak mistenni u jista' jkun aktar probabbli li tiżviluppa xi effetti sekondarji
L-ammont ta' alkoħol f'dan il-prodott mediċinali jista' jbiddel l-effetti ta' prodotti mediċinali oħra.

Tqala, treddigħ u fertilità

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

TAXOTERE MA JISTAX jittieħed jekk inti tqila b'tarbija ħlief meta huwa ndikat mit-tabib tiegħek.

M'għandekx toħroġ tqila waqt it-trattament u għal xahrejn wara li jintemm it-trattament b'din il-mediċina. Inti għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament u għal xahrejn wara li jintemm it-trattament, minħabba li TAXOTERE jista' jkun ta' ħsara għat-tarbija mhux imwielda. Jekk toħroġ tqila waqt it-trattament, għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament.

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

Jekk inti raġel li qed tiġi trattat b'TAXOTERE m'għandekx ittaqqal nisa u għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament u għal 4 xhur wara t-tmiem tat-trattament b'din il-mediċina. Huwa rakkomandat li tfittex parir dwar konservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament minħabba li docetaxel jista' jibdel il-fertilità maskili.

Sewqan u tħaddim ta' magni

L-ammont ta' alkoħol f'dan il-prodott mediċinali jista' jnaqqas il-ħila tal-pazjent li jsuq jew iħaddem magni. Jista' jkollok effetti sekondarji ta' din il-mediċina li jistgħu jnaqqsulek il-ħila tiegħek li ssuq, tuża l-għodda jew tħaddem 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-ispiżjar tal-isptar tiegħek.

TAXOTERE fih l-ethanol (l-alkoħol)

Dan il-prodott mediċinali fih 50 vol% ethanol anidru (alkoħol), jiġifieri sa 1.58 g ta' ethanol anidru f'kull kunjett, ekwivalenti għal 40 ml ta' birra jew 17 ml inbid.

Dan jista' jkun ta' ħsara għal dawk li jbatu mill-alkoħoliżmu
Biex jittieħed kont f'nisa tqal jew li qed ireddgħu, tfal u gruppi b'riskju għoli bħal pazjenti b'mard tal-fwied, jew epilessija.

L-ammont ta' alkoħol f'dan il-prodott mediċinali jista' jkollu effetti fuq is-sistema nervuża ċentrali (il-parti tas-sistema nervuża li tinkludi l-moħħ u n-nervituri li jgħaddu mis-sinsla tad-dahar).

3. Kif għandek tuża TAXOTERE

TAXOTERE sejjer jingħatalek minn professjonist fil-qasam tas-saħħa.

Doża normali

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 tieħu.

Il-metodu u l-mod ta' kif jingħata

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

Kemm jingħata spiss

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

It-tabib tiegħek jista' jibdillek id-doża u l-frekwenza tad-doži skont ir-riżultati tad-demm, il-qagħda ġenerali tiegħek u r-rispons għal TAXOTERE. Partikulament, jekk joghġbok, għid lit-tabib tiegħek jekk speċjalment tiżviluppa id-dijarea, selħiet fil-ħalq, sensazzjoni ta' tnemnim jew xi parti imtarrxa tal-ġisem jew deni u għidlu/ghidilha bir-riżultati tat-testijiet tiegħek tad-demm. B'din l-informazzjoni tippermetti lilhu/lilha biex jiddeċiedi/tiddeċiedi jekk id-dożżaġġ għandu jiġi mnaqqas. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek fl-isptar.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

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

Waqt l-infużjoni fl-isptar jistgħu jseħħu dawn ir-reazzjonijiet allerġiċi (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,
- uġigħ fid-dahar,
- pressjoni baxxa

Reazzjonijiet aktar severi jistgħu jiġru.

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

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

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

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):
- infezzjonijiet, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija), jew dak taċ-ċelluli bojod (li huma importanti fit-taqbida kontra l-infezzjoni) u l-plejtlits,
- deni: jekk dan jiżviluppalek għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament
- reazzjonijiet allerġiċi kif deskritti hawn fuq
- nuqqas t'aptit (anoreskja)
- Insonnja

- sensazzjoni li xi parti imtarrxa ta' ġismek jew tnemnim, jew uġigh fil-ġogi jew muskoli
- uġigħ ta' ras
- tibdil fis-sens tat-tegħim
- infjammazzjoni ta' l-għajn jew tidmigħ ta' l-għajnejn
- nefħa dovuta għal difett fil-funzjoni tas-sistema limfatika
- qtugħ ta' nifs
- tnixxija ta' l-imnieħer; infjammazjoni tal-gerżuma u l-imnieħer; sogħla
- tinfaraġ
- selħiet fil-ħalq
- taqlib ta' l-istonku inklużi t-tqalligħ, rimettar u d-dijarea, stitikezza
- uġigħ addominali
- indiġistjoni
- twaqqigħ tax-xagħar: fil-biċċa l-kbira tal-każijiet ix-xagħar għandu jerġa' jikber b'mod normali. F'xi każijiet (frekwenza mhux magħrufa) ġie osservat twaqqigħ tax-xagħar permanenti.
- ħmura u nefħa tal-pali t'idejk jew il-qigħan ta'saqajk li jistgħu jikkaġunaw li l-ġilda titqaxxar (din tista' tiġri ukoll fid-dirgħajn, il-wiċċ u l-ġisem)
- bidla fil-kulur tad-dwiefer tieghek, li jistgħu jinqalgħu
- uġigħ fil-muskoli, uġigħ tad-dahar u uġigħ fl-ghadam
- bidla fil-mestrwazzjoni jew in-nuqqas tagħha
- nefħa ta' l-idejn, saqajn u riġlejn
- għejja jew tħossok qiesek bl-influwenza
- żieda jew tnaqqis fil-piż
- infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):
- candidiasis orali
- deidrazzjoni
- sturdament
- tnaqqis tas-smigħ
- waqgħa tal-pressjoni tad-demm; polz irregolari jew il-qalb tħabbat mgħaġġla
- insuffiċjenza tal-qalb
- esofaġite
- ħalq xott
- diffikultà jew ugigħ meta tibla'
- emoraġija
- l-enżimi għoljin tal-fwied (għalhekk, meħtieġa it-testijiet regolari tad-demm)
- żidiet fil-livelli taz-zokkor fid-demm (dijabete)
- tnaqqis fil-potassium, fil-calcium u/jew fil-phosphate fid-demm.

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 nefħa
- infjammazzjoni tal-musrana l-kbira u tal-musrana z-zgħira; perforament ta' l-imsaren
- koaguli tad-demm
- lewkimja mijelojde akuta u sindrome mijelodisplastika (tipi ta' kanċer tad-demm) 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 tittieħed stima mid-dejta disponibbli)**:**
- mard interstizjali tal-pulmun (infjammazzjoni fil-pulmuni li tikkawża soghla u diffikultà biex tieħu n-nifs.Infjammazzjoni tal-pulmuni tista' wkoll tiżviluppa meta t-terapija b'docetaxel tintuża mar-radjuterapija)

- pnewmonja (infezzjoni fil-pulmuni)
- fibrożi tal-pulmuni (titrabba bħal qoxra u r-rita tal-pulmun tiħxien b'konsegwenza li jkun hemm qtugħ ta' nifs)
- vista mċajpra minħabba nefħa tar-retina ġewwa l-għajn (edima makulari ċistojde)
- tnaqqis fil-livell tas-sodium u/jew tal-manjesju fid-demm tiegħek (disturbi fil-bilanċ tal-elettroliti).
- arritmija ventrikulari jew takikardija ventrikulari (li jidhru bħala tħabbit tal-qalb irregolari u/jew mgħaġġel, qtugħ sever tan-nifs, sturdament u/jew ħass ħażin). Xi wħud 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 dmija minn kwalunkwe parti tal-ġilda tiegħek (inkluż xufftejk, għajnejk, ħalqek, imnieħrek, ġenitali, idejn jew saqajn) b'raxx jew mingħajru. Fl-istess ħin jista' jkollok ukoll sintomi li jixbhu dawk tal-influwenza bħal deni, tkexkix ta' bard jew uġigħ fil-muskoli.)
- Pustullożi Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) (raxx bi ħmura u qxur mifrux sew bi protuberanzi taħt il-ġilda minfuħa (inkluż fit-tinjiet tal-ġilda tiegħek, f'sidrek u fl-estremitajiet 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-demm bħal żieda 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-sħan,ħomor u minfuħin-li tikkawża wġigħ fil-muskoli u debbulizza).
-

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar tal-isptar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju 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-mediċina.

5. Kif taħżen TAXOTERE

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

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

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

Uża l-kunjett immedjatament wara li jinfetaħ. Jekk ma jintużax immedjatament, fi żminijiet ta' ħażna għall-użu u l-kundizzjonijiet huma r-responsabbiltà ta' min jagħmel użu minnu.
Mill-lat mikrobijoloġiku, ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni għandha ssir taħt kundizzjonijiet asettiċi u kkontrollati.

Uża immedjatament il-mediċina ladarba ġiet miżjuda fil-borża ta 'infużjoni. Jekk ma jintużax immedjatament, fi żminijiet ta' ħażna għall-użu u l-kundizzjonijiet huma r-responsabbiltà ta' min jagħmel użu minnu u normalment ma jkunux itwal minn 6 siegħat 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 mħażna 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.

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

6. Kontenut tal-pakett u informazzjoni oħra

X'fih TAXOTERE
- Is-sustanza attiva hi docetaxel (bħala trihydrate). Kull ml tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' docetaxel fih 20 mg ta' docetaxel.
- Is-sustanza l-oħra huma polysorbate 80, ethanol anidru (ara sezzjoni 2) u aċidu ċitriku.

Kif jidher TAXOTERE u l-kontenut tal-pakkett
Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni, TAXOTERE, huwa soluzzjoni ta' kulur isfar mitfi għall-dak isfar jagħti fil-kanella. Il-konċentrat huwa fornut minn kunjett ta' 7 ml magħmul minn ħġieġ bla kulur ċar (tip I), b'tapp bis-siġill ta' kulur maġenta u kappa ta' kulur maġenta u li tista' tiftaħha billi tgħolliha.

Kull kaxxa fiha kunjett wieħed ta' 4 ml ta' konċentrat (docetaxel 80 mg).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqegħid fis-Suq
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

Manifatturi
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

Jew

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
L-Ungerija

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Република България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
sanofi S.r.l.
Tel: +39. 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra 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 GĦALL-UŻU MA' TAXOTERE 80 mg/4 ml KONĊENTRAT GĦAL SOLUZZJONI GĦALL-INFUŻJONI

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

Rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġar bla periklu
Docetaxel huwa sustanza antineoplastika u bħal kull sustanza oħra li tista' tkun tossika, wieħed 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 TAXOTERE jiġi f'kuntatt mal-ġilda, aħsel sew u immedjatament bis-sapun u l-ilma. Jekk b'xi mod jiġi f'kuntatt mal-membrani mukuża aħsel sew u immedjatament bl-ilma.

Preparazzjoni għall-għoti minn ġol-vini

Preparazzjoni tas-soluzzjoni ta' l-infużjoni
TUŻAX prodotti oħra mediċinali ta' docetaxel li fihom zewġ kunjetti (konċentrat u solvent) ma' dan il-prodott mediċinali (TAXOTERE 80 mg/4 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, li jkun fih biss kunjett wieħed).

TAXOTERE 80 mg/4 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni m'għandux bżonn li l-ewwel jiġi dilwit b'xi solvent u huwa lest biex jiżdied mas-soluzzjoni ta' infużjoni.

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

Fil-kunjett ta' TAXOTERE 80 mg/4 ml, il-konċentrat ta' docetaxel hu 20mg/ml
- Imbagħad, injetta permezz ta' injezzjoni waħda (titqiba waħda) ġo flixkun jew borża ta' infużjoni ta' 250 ml li jkun fihom jew soluzzjoni ta' 5 % glucose jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml sodium chloride (0.9 %). Jekk ikun hemm bżonn ta' doża aktar minn 190 mg docetaxel, il-kontenitur tal-infużjoni għandu jkun ta' volum akbar sabiex il-konċentrazzjoni ta' docetaxel ma tkunx iżjed minn 0.74 mg/ml.
- B'mod manwali ħallat il-borża jew il-flixkun tal-infużjoni billi xxenglu minn naħa għal oħra.
- Mil-lat mikrobijoloġiku, ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni għandha ssir taħt kundizzjonijiet asettiċi u kkontrollati u s-soluzzjoni ta' l-infużjoni għandu jiġi użat minnufih. Jekk ma jintużax immedjatament, fi żminijiet ta' ħażna 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 tinħażen taħt 25°C, tibqa' stabbli għal 6 sigħat. Għandha tiġi użata fi żmien 6 sigħat (inkluż is-siegħa ta' amministrazzjoni bħala infużjoni minn ġol-vini).
  Barra minn hekk, ġie muri li, f'boroż li mhumiex tal-PVC, l-istabilità fiżika u kimika waqt l-użu, tas-soluzzjoni tal-infużjoni magħmula skont kif irrakkomandat, hija valida għal 48 siegħa meta tiġi mħażna 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 TAXOTERE għandu jiġi eżaminat b' mod viżwali u soluzzjonijiet li jkun fihom xi materja solida għandhom jintremew.

Rimi
Kull ħaġa li ntużat għad-dilwizzjoni u għall-għoti għandha tintrema skont il-proċeduri standard. Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ . Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

TAXOTERE 160 mg/8 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
docetaxel

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F' dan il-fuljett:

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

1. X'inhu TAXOTERE u għalxiex jintuża

L-isem ta' din il-mediċina huwa TAXOTERE. 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' mediċini kontra l-kanċer li jissejħu taxoids.

TAXOTERE 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 ikkaratteriżżat minn ċelluli żgħar), kanċer tal-prostata, kanċer ta' l-istonku jew kanċer tar-ras u ta' l-għonq:
- Għat-trattament ta' kanċer avvanżat tas-sider, TAXOTERE jista' jingħata jew waħdu jew flimkien ma' doxorubicin jew trastuzumab jew capecitabine.
- Għat-trattament ta' kanċer bikri tas-sider b'involviment jew le tal-glandoli limfatiċi, TAXOTERE jista' jingħata flimkien ma' doxorubicin u cyclophosphamide.
- Għat-trattament tal-kanċer tal-pulmun, TAXOTERE jista' jingħata jew waħdu jew flimkien ma cisplatin.
- Għat-trattament ta' kanċer tal-prostata, TAXOTERE jingħata flimkien ma' prednisone jew prednisolone.
- Għat-trattament ta' kanċer metastatiku ta' l-istonku, TAXOTERE jingħata flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil.
- Għat-trattament ta' kanċer tar-ras u l-għonq, TAXOTERE jingħata flimkien ma' cisplatin u 5-fluorouracil.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża TAXOTERE

M'għandux jingħatalek TAXOTERE:

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

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

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

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

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

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

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

Ser jgħidulek biex tieħu l-premedikazzjoni li tikkonsisti f'corticosteroid orali bħal dexamethasone, jum qabel tieħu TAXOTERE u trid tkompli hekk għal jum wieħed jew jumejn wara, biex tnaqqas ir-riskju ta' xi effetti mhux mixtieqa li jista' jkollok wara l-infużjoni ta'TAXOTERE, speċjalment reazzjonijiet allerġiċi u żamm ta' fluwidu (nefħa ta' l-idejn, saqajn, riġlejn jew żieda fil-piż).

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

B'TAXOTERE ġew irrapportati problemi severi fil-ġilda bħal Sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS-*Stevens-Johnson Syndrome*), Nekroliżi Tossika tal-Epidermide (TEN, *Toxic Epidermal Necrolysis*) u Pustulloż Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*):
- sintomi ta' SJS/TEN jistgħu jinkludu l-formazzjoni ta' nfafet, qxur jew dmija minn kwalunkwe parti tal-ġilda tiegħek (inkluż xufftejk, għajnejk, ħalqek, imnieħrek, ġenitali, idejn jew saqajn) b'raxx jew mingħajru. Fl-istess ħin jista' jkollok ukoll sintomi li jixbhu dawk tal-influwenza bħal deni, tkexkix ta' bard jew uġigħ fil-muskoli.
- sintomi ta' AGEP jistgħu jinkludu raxx bi ħmura u qxur mifrux sew bi protuberanzi taħt il-ġilda minfuħa (inkluż fit-tinjiet tal-ġilda tiegħek, f'sidrek u fl-estremitajiet ta' fuq) u nfafet flimkien mad-deni.

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

Qabel ma tibda TAXOTERE, għid lit-tabib, lill-ispiżjar tal-isptar jew lill-infermier tiegħek jekk għandek xi problemi fil-kliewi jew livelli għoljin t'aċtu uriku fid-demm.

TAXOTERE fih l-alkoħol. Iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk tbati minn dipendenza tal- alkoħol, mill-epilessija jew minn indeboliment tal-fwied. Ara wkoll is-sezzjoni **"**TAXOTERE fih l-ethanol (l-alkoħol)" hawn taħt.

Mediċini oħra u TAXOTERE

Jekk joghġbok, għid lit-tabib jew lis-spiżjar fl-isptar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta. Dan għaliex TAXOTERE jew il-mediċina l-oħra jistgħu ma jaħdmux tajjeb daqs dak mistenni u jista' jkun aktar probabbli li tiżviluppa xi effetti sekondarji L-ammont ta' alkoħol f'dan il-prodott mediċinali jista' jbiddel l-effetti ta' prodotti mediċinali oħra.

Tqala, treddigħ u fertilità

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

TAXOTERE MA JISTAX jittieħed jekk inti tqila b'tarbija ħlief meta huwa ndikat mit-tabib tiegħek.

M'għandekx toħroġ tqila waqt it-trattament u għal xahrejn wara li jintemm it-trattament b'din il-mediċina. Inti għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament u għal xahrejn wara li jintemm it-trattament, minħabba li TAXOTERE jista' jkun ta' ħsara għat-tarbija mhux imwielda. Jekk toħroġ tqila waqt it-trattament, għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament.

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

Jekk inti raġel li qed tiġi trattat b'TAXOTERE m'għandekx ittaqqal nisa u għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament u għal 4 xhur wara t-tmiem tat-trattament b'din il-mediċina. Huwa rakkomandat li tfittex parir dwar konservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament minħabba li docetaxel jista' jibdel il-fertilità maskili.

Sewqan u tħaddim ta' magni

L-ammont ta' alkoħol f'dan il-prodott mediċinali jista' jnaqqas il-ħila tal-pazjent li jsuq jew iħaddem magni. Jista' jkollok effetti sekondarji ta' din il-mediċina li jistgħu jnaqqsulek il-ħila tiegħek li ssuq, tuża l-għodda jew tħaddem 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-ispiżjar tal-isptar tiegħek.

TAXOTERE fih l-ethanol (l-alkoħol)

Dan il-prodott mediċinali fih 50 vol% ethanol anidru (alkoħol), jiġifieri sa 3.16 g ta' ethanol anidru f'kull kunjett, ekwivalenti għal 80 ml ta' birra jew 33 ml inbid.

Dan jista' jkun ta' ħsara għal dawk li jbatu mill-alkoħoliżmu
Biex jittieħed kont f'nisa tqal jew li qed ireddgħu, tfal u gruppi b'riskju għoli bħal pazjenti b'mard tal-fwied, jew epilessija.

L-ammont ta' alkoħol f'dan il-prodott mediċinali jista' jkollu effetti fuq is-sistema nervuża ċentrali (il-parti tas-sistema nervuża li tinkludi l-moħħ u n-nervituri li jgħaddu mis-sinsla tad-dahar).

3. Kif għandek tuża TAXOTERE

TAXOTERE sejjer jingħatalek minn professjonist fil-qasam tas-saħħa.

Doża normali

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 tieħu.

Il-metodu u l-mod ta' kif jingħata

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

Kemm jingħata spiss

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

It-tabib tiegħek jista' jibdillek id-doża u l-frekwenza tad-dożi skont ir-riżultati tad-demm, il-qagħda ġenerali tiegħek u r-rispons għal TAXOTERE. Partikulament, jekk joghġbok, għid lit-tabib tiegħek jekk speċjalment tiżviluppa id-dijarea, selħiet fil-ħalq, sensazzjoni ta' tnemnim jew xi parti imtarrxa tal-ġisem jew deni u għidlu/ghidilha bir-riżultati tat-testijiet tiegħek tad-demm. B'din l-informazzjoni tippermetti lilhu/lilha biex jiddeċiedi/tiddeċiedi jekk id-dożżaġġ għandu jiġi mnaqqas. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek fl-isptar.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, TAXOTERE jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulħadd.

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

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

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

Waqt l-infużjoni fl-isptar jistgħu jseħħu dawn ir-reazzjonijiet allerġiċi (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,
- uġigħ fid-dahar,
- pressjoni baxxa

Reazzjonijiet aktar severi jistgħu jiġru.

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

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

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

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):
- infezzjonijiet, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija), jew dak taċ-ċelluli bojod (li huma importanti fit-taqbida kontra l-infezzjoni) u l-plejtlits,
- deni: jekk dan jiżviluppalek għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament
- reazzjonijiet allerġiċi kif deskritti hawn fuq
- nuqqas t'aptit (anoreskja)
- Insonnja
- sensazzjoni li xi parti imtarrxa ta' ġismek jew tnemnim, jew uġigh fil-ġogi jew muskoli
- uġigħ ta' ras
- tibdil fis-sens tat-tegħim

- infjammazzjoni ta' l-għajn jew tidmigħ ta' l-għajnejn
- nefħa dovuta għal difett fil-funzjoni tas-sistema limfatika
- qtugħ ta' nifs
- tnixxija ta' l-imnieħer; infjammazjoni tal-gerżuma u l-imnieħer; sogħla
- tinfaraġ
- selħiet fil-ħalq
- taqlib ta' l-istonku inklużi t-tqalligħ, rimettar u d-dijarea, stitikezza
- uġigħ addominali
- indiġistjoni
- twaqqigħ tax-xagħar: fil-biċċa l-kbira tal-każijiet ix-xagħar għandu jerġa' jikber b'mod normali. F'xi każijiet (frekwenza mhux magħrufa) ġie osservat twaqqigħ tax-xagħar permanenti.
- ħmura u nefħa tal-pali t'idejk jew il-qigħan ta'saqajk li jistgħu jikkaġunaw li l-ġilda titqaxxar (din tista' tiġri ukoll fid-dirgħajn, il-wiċċ u l-ġisem)
- bidla fil-kulur tad-dwiefer tieghek, li jistgħu jinqalgħu
- uġigħ fil-muskoli, uġigħ tad-dahar u uġigħ fl-ghadam
- bidla fil-mestrwazzjoni jew in-nuqqas tagħha
- nefħa ta' l-idejn, saqajn u riġlejn
- għejja jew tħossok qiesek bl-influwenza
- żieda jew tnaqqis fil-piż
- infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):
- candidiasis orali
- deidrazzjoni
- sturdament
- tnaqqis tas-smigħ
- waqgħa tal-pressjoni tad-demm; polz irregolari jew il-qalb tħabbat mgħaġġla
- insuffiċjenza tal-qalb
- esofaġite
- ħalq xott
- diffikultà jew ugigħ meta tibla'
- emoraġija
- l-enżimi għoljin tal-fwied (għalhekk, meħtieġa it-testijiet regolari tad-demm)
- żidiet fil-livelli taz-zokkor fid-demm (dijabete)
- tnaqqis fil-potassium, fil-calcium u/jew fil-phosphate fid-demm.
-

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):
- candidiasis orali
- deidrazzjoni
- sturdament
- tnaqqis tas-smigħ
- waqgħa tal-pressjoni tad-demm; polz irregolari jew il-qalb tħabbat mgħaġġla
- insuffiċjenza tal-qalb
- esofaġite
- ħalq xott
- diffikultà jew ugigħ meta tibla'
- emoraġija
- l-enżimi għoljin tal-fwied (għalhekk, meħtieġa it-testijiet regolari tad-demm).

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 neħa
- infjammazzjoni tal-musrana l-kbira u tal-musrana z-zgħira; perforament ta' l-imsaren
- koaguli tad-demm
- lewkimja mijelojde akuta u sindrome mijelodisplastika (tipi ta' kanċer tad-demm) 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 tittieħed stima mid-dejta disponibbli)**:**
- mard interstizjali tal-pulmun (infjammazzjoni fil-pulmuni li tikkawża soghla u diffikultà biex tieħu n-nifs.Infjammazzjoni tal-pulmuni tista' wkoll tiżviluppa meta t-terapija b'docetaxel tintuża mar-radjuterapija)
- pnewmonja (infezzjoni fil-pulmuni)
- fibroži tal-pulmuni (titrabba bħal qoxra u r-rita tal-pulmun tiħxien b'konsegwenza li jkun hemm qtugħ ta' nifs)
- vista mċajpra minħabba nefħa tar-retina ġewwa l-għajn (edima makulari ċistojde)
- tnaqqis fil-livell tas-sodium u/jew tal-manjesju fid-demm tiegħek (disturbi fil-bilanċ tal-elettroliti)
- arritmija ventrikulari jew takikardija ventrikulari (li jidhru bħala tħabbit tal-qalb irregolari u/jew mgħaġġel, qtugħ sever tan-nifs, sturdament u/jew ħass ħażin). 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 dmija minn kwalunkwe parti tal-ġilda tiegħek (inkluż xufftejk, għajnejk, ħalqek, imnieħrek, ġenitali, idejn jew saqajn) b'raxx jew mingħajru. Fl-istess ħin jista' jkollok ukoll sintomi li jixbhu dawk tal-influwenza bħal deni, tkexkix ta' bard jew uġigħ fil-muskoli.)
- Pustulloži Eksantematuża Akuta Mifruxa (AGEP, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) (raxx bi ħmura u qxur mifrux sew bi protuberanzi taħt il-ġilda minfuħa (inkluż fit-tinjiet tal-ġilda tiegħek, f'sidrek u fl-estremitajiet 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-demm bħal żieda 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-sħan,ħomor u minfuħin-li tikkawża wġigħ fil-muskoli u debbulizza).

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar tal-isptar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju 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-mediċina.

5. Kif taħżen TAXOTERE

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

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

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

Uża l-kunjett immedjatament wara li jinfetaħ. Jekk ma jintużax immedjatament, fi żminijiet ta’ ħażna għall-użu u l-kundizzjonijiet huma r-responsabbiltà ta' min jagħmel użu minnu.
Mill-lat mikrobijoloġiku, ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni għandha ssir taħt kundizzjonijiet asettiċi u kkontrollati.

Uża immedjatament il-mediċina ladarba ġiet miżjuda fil-borża ta 'infużjoni. Jekk ma jintużax immedjatament, fi żminijiet ta’ ħażna 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 mħażna 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.

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

6. Kontenut tal-pakett u informazzjoni oħra

X’fih TAXOTERE
- Is-sustanza attiva hi docetaxel (bħala trihydrate). Kull ml tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta’ docetaxel fih 20 mg ta’ docetaxel.
- Is-sustanza l-oħra huma polysorbate 80, ethanol anidru (ara sezzjoni 2) u aċidu ċitriku.

Kif jidher TAXOTERE u l-kontenut tal-pakkett
Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni, TAXOTERE,huwa soluzzjoni ta’ kulur isfar mitfi għall-dak isfar jagħti fil-kanella. Il-konċentrat huwa fornut minn kunjett ta' 15 ml magħmul minn ħġieġ ta’ kulur blu, b'tapp bis-siġill ta’ kulur blu u kappa ta’ kulur maġenta u li tista’ tiftaħha billi tgħolliha.

Kull kaxxa fiha kunjett wieħed ta' 8 ml ta’ konċentrat (docetaxel 160 mg).

Detentur ta’ l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqegħid fis-Suq
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

Manifatturi

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

Jew

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
L-Ungerija

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta
sanofi S.r.l.
Tel: +39. 02 39394275

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra 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 GĦALL-UŻU MA' TAXOTERE 160 mg/8 ml KONĊENTRAT GĦAL SOLUZZJONI GĦALL-INFUŻJONI

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

Rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġar bla periklu
Docetaxel huwa sustanza antineoplastika u bħal kull sustanza oħra li tista' tkun tossika, wieħed 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 TAXOTERE jiġi f'kuntatt mal-ġilda, aħsel sew u immedjatament bis-sapun u l-ilma. Jekk b'xi mod jiġi f'kuntatt mal-membrani mukuża aħsel sew u immedjatament bl-ilma.

Preparazzjoni għall-għoti minn ġol-vini

Preparazzjoni tas-soluzzjoni ta' l-infużjoni
TUŻAX prodotti oħra mediċinali ta' docetaxel li fihom zewġ kunjetti (konċentrat u solvent) ma' dan il-prodott mediċinali (TAXOTERE 160 mg/8 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, li jkun fih biss kunjett wieħed).

TAXOTERE 160 mg/8 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni m'għandux bżonn li l-ewwel jiġi dilwit b'xi solvent u huwa lest biex jiżdied mas-soluzzjoni ta' infużjoni.

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

Fil-kunjett ta' TAXOTERE 160 mg/8 ml, il-konċentrat ta' docetaxel hu 20mg/ml
- Imbagħad, injetta permezz ta' injezzjoni waħda (titqiba waħda) ġo flixkun jew borża ta' infużjoni ta' 250 ml li jkun fihom jew soluzzjoni ta' 5 % glucose jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml sodium chloride (0.9 %). Jekk ikun hemm bżonn ta' doża aktar minn 190 mg docetaxel, il-kontenitur tal-infużjoni għandu jkun ta' volum akbar sabiex il-konċentrazzjoni ta' docetaxel ma tkunx iżjed minn 0.74 mg/ml.
- B'mod manwali ħallat il-borża jew il-flixkun tal-infużjoni billi xxenglu minn naħa għal oħra.
- Mil-lat mikrobijoloġiku, ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni għandha ssir taħt kundizzjonijiet asettiċi u kkontrollati u s-soluzzjoni ta' l-infużjoni għandu jiġi użat minnufih. Jekk ma jintużax immedjatament, fi żminijiet ta' ħażna 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 tinħażen taħt 25°C, tibqa' stabbli għal 6 sigħat. Għandha tiġi użata fi żmien 6 sigħat (inkluż is-siegħa ta' amministrazzjoni bħala infużjoni minn ġol-vini).
  Barra minn hekk, ġie muri li, f'boroż li mhumiex tal-PVC, l-istabilità fiżika u kimika waqt l-użu, tas-soluzzjoni tal-infużjoni magħmula skont kif irrakkomandat, hija valida għal 48 siegħa meta tiġi mħażna 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 TAXOTERE għandu jiġi eżaminat b' mod viżwali u soluzzjonijiet li jkun fihom xi materja solida għandhom jintremew.

Rimi:
Kull ħaġa li ntużat għad-dilwizzjoni u għall-għoti għandha tintrema skont il-proċeduri standard. Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ . Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.