

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE 1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Taxespira 20 mg/1 ml concentraat voor oplossing voor infusie
Taxespira 80 mg/4 ml concentraat voor oplossing voor infusie
Taxespira 120 mg/6 ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat 20 mg docetaxel (als docetaxeltrihydraat)

20 mg/1 ml

1 injectieflacon met 1 ml concentraat bevat 20 mg docetaxel.

80 mg/4 ml

1 injectieflacon met 4 ml concentraat bevat 80 mg docetaxel.

120 mg/6 ml

1 injectieflacon met 6 ml concentraat bevat 120 mg docetaxel.

Hulpstof(fen) met bekend effect

20 mg/1 ml

Elke injectieflacon met 1 ml concentraat bevat 0,5 ml watervrij ethanol (395 mg).

80 mg/4 ml

Elke injectieflacon met 4 ml concentraat bevat 2 ml watervrij ethanol (1580 mg).

120 mg/6 ml

Elke injectieflacon met 6 ml concentraat bevat 3 ml watervrij ethanol (2370 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Het concentraat is een lichtgele tot bruingele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Borstkanker

Taxespira in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide is bestemd voor de adjuvante behandeling van patiënten met:

- operabele klierpositieve borstkanker
- operabele kliernegatieve borstkanker.

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

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

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

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

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

Niet-kleincellige longkanker

Taxespira is bestemd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker, nadat voorafgaande chemotherapie heeft gefaald.

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

Prostaatkanker

Taxespira in combinatie met prednison of prednisolon is bestemd voor de behandeling van patiënten met hormoon refractair gemetastaseerde prostaatkanker.

Adenocarcinoom van de maag

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

Hoofd-halskanker

Taxespira in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil is bestemd voor inductietherapie van patiënten met lokaal gevorderde plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Aanbevolen dosering:

Voor borst-, niet-kleincellige long-, maag- en hoofd-halskanker kan premedicatie gegeven worden bestaande uit een oraal corticosteroïd, zoals dexamethason 16 mg per dag (bijv. 8 mg 2 maal daags)

gedurende 3 dagen, startend één dag voor de docetaxel behandeling, tenzij gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.4). G-CSF kan profylactisch gegeven worden om de kans op hematologische toxiciteit te verkleinen.

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

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

Borstkanker

Bij de adjuvante behandeling van operabele klierpositieve en kliernegatieve borstkanker is de aanbevolen dosering van docetaxel 75 mg/m^2 toegediend 1 uur na doxorubicine 50 mg/m^2 en cyclofosfamide 500 mg/m^2 elke 3 weken gedurende 6 cycli (TAC-schema) (zie ook doseringsaanpassing tijdens behandeling).

Voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker is de aanbevolen dosering van docetaxel 100 mg/m^2 bij monotherapie. In de eerstelijnsbehandeling wordt docetaxel 75 mg/m^2 gegeven in combinatietherapie met doxorubicine (50 mg/m^2).

In combinatie met trastuzumab is de aanbevolen dosering docetaxel 100 mg/m^2 elke 3 weken, waarbij trastuzumab wekelijks wordt toegediend. In het centrale onderzoek werd het initiële docetaxelinfuus gestart op de dag na de eerste trastuzumabdosis. De vervolgdoses docetaxel worden toegediend direct na voltooiing van de trastuzumabinfusie, als de voorgaande trastuzumabdosis goed werd verdragen. Voor trastuzumabdosering en -toediening, zie samenvatting van de productkenmerken van trastuzumab.

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

Niet-kleincellige longkanker

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

Prostaatkanker

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

Adenocarcinoom van de maag

De aanbevolen dosis docetaxel is 75 mg/m^2 als een 1-uur-durend infuus, gevolgd door 75 mg/m^2 cisplatine als een 1- tot 3-uur-durend infuus (beide alleen gegeven op dag 1), gevolgd door 750 mg/m^2 5-fluorouracil per dag als een 24-uur-durende continue infusie voor 5 dagen, gestart na de beëindiging van de cisplatine infusie. De behandeling dient elke 3 weken herhaald te worden. Patiënten dienen premedicatie te ontvangen met anti-emetica en voldoende hydratatie voor de cisplatinetoediening. Profylactisch G-CSF dient gebruikt te worden om het risico op hematologische toxiciteit te verminderen (zie ook "Doseringsaanpassingen tijdens behandeling").

Hoofd-halskanker

Patiënten dienen premedicatie te ontvangen met anti-emetica en voldoende hydratatie (zowel voor als na de cisplatinetoediening). Profylactisch G-CSF kan gebruikt worden om het risico op hematologische

toxiciteit te verminderen. In TAX 323 en TAX 324 studies, ontvingen alle patiënten van de docetaxel arm profylactisch antibiotica.

- Inductiechemotherapie gevolgd door radiotherapie (TAX 323)

Voor de inductietherapie van inoperabel, lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (SCCHN), is de aanbevolen dosering 75 mg/m² docetaxel als een 1-uur-durende infusie, gevolgd door 75 mg/m² cisplatine als een 1-uur-durend infuus gegeven op dag 1, gevolgd door 750 mg/m² 5-fluorouracil per dag als continue infuus gedurende vijf dagen. Dit schema dient elke 3 weken toegediend te worden gedurende 4 cycli. Na chemotherapie dienen patiënten radiotherapie te ontvangen.

- Inductiechemotherapie gevolgd door chemoradiotherapie (TAX 324)

Voor de inductietherapie van patiënten met lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom (technisch inoperabel, kleine kans op chirurgische genezing en orgaanbehoud) in het hoofd-halsgebied (SCCHN), is de aanbevolen dosering 75 mg/m² docetaxel als een 1-uur-durend infuus op dag 1, gevolgd door 100 mg/m² cisplatine toegediend als een 30-minuten- tot 3-uur-durende infusie, gevolgd door 1000 mg/m² 5-fluorouracil per dag als continue infuus van dag 1 tot dag 4. Dit schema dient elke 3 weken toegediend te worden gedurende 3 cycli. Na chemotherapie dienen patiënten chemoradiotherapie te ontvangen.

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

Doseringsaanpassingen tijdens de behandeling:

Algemeen

Docetaxel dient te worden toegediend indien het neutrofielenaantal ten minste 1.500 cellen/mm³ bedraagt.

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

Adjuvante therapie bij borstkanker

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

In combinatie met cisplatine

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

In combinatie met capecitabine

- Voor capecitabine dosisaanpassingen, zie de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine.

- Voor patiënten die voor het eerst een tweedegraads toxiciteit ontwikkelen, welke nog manifest is ten tijde van de volgende docetaxel/capecitabine behandeling, stel de behandeling uit tot herstel naar de nulde- of eerstegraads en hervat de behandeling op 100% van de originele dosis.
- Voor patiënten die een tweede tweedegraads intoxicatie ontwikkelen, of voor de eerste keer een derdegraads, ongeacht de behandelfase, stel de behandeling uit tot herstel naar de nulde- of eerstegraads en hervat dan de behandeling met docetaxel 55 mg/m².
- Bij verder voorkomen van toxiciteiten, of van vierdegraads toxiciteit, staak de docetaxel dosis.

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

In combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil

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

Aanbevolen dosisaanpassingen voor toxiciteiten bij patiënten behandeld met docetaxel in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil (5-FU):

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

Voor dosisaanpassingen van cisplatine en 5-fluorouracil, zie de overeenkomstige Samenvatting van de Productkenmerken.

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

Speciale patiëntengroepen:

Patiënten met leverfunctiestoornissen

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

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Taxespira in nasofaryngeale carcinomen bij kinderen in de leeftijd van 1 maand tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er is geen relevante toepassing van Taxespira bij pediatrische patiënten voor de indicaties borstkanker, niet-kleincellige longkanker, prostaatkanker, adenocarcinoom van de maag en hoofd-halskanker, uitgezonderd type II en III minder gedifferentieerde nasofaryngeale carcinomen.

Ouderen

Op basis van populatie-farmacokinetische gegevens zijn er geen specifieke instructies voor het gebruik bij ouderen.

In combinatie met capecitabine, bij patiënten van 60 jaar of ouder, wordt een reductie van de startdosis van capecitabine tot 75% aanbevolen (zie samenvatting van de productkenmerken van capecitabine).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een neutrofielenaantal van < 1.500 cellen/mm³ bij aanvang van de therapie.

Patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Hematologie

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

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

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

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

Overgevoelighedsreacties

Patiënten dienen nauwkeurig te worden geobserveerd op overgevoelighedsreacties met name gedurende de eerste en tweede infusie. Overgevoelighedsreacties kunnen optreden binnen enkele minuten na aanvang van de docetaxelinfusie, dus voorzieningen voor de behandeling van hypotensie en bronchospasmen dienen beschikbaar te zijn. Indien overgevoelighedsreacties optreden, vereisen lichte symptomen zoals blozen of lokale huidreacties geen onderbreking van de behandeling. Echter, ernstige reacties zoals ernstige hypotensie, bronchospasme of gegeneraliseerde rash/erytheem vereisen onmiddellijke beëindiging van de docetaxelinfusie en passende behandeling. Patiënten bij wie zich ernstige overgevoelighedsreacties ontwikkelden, dienen niet opnieuw aan docetaxel te worden blootgesteld.

Huidreacties

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

Vochtretentie

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

Ademhalingsstoornissen

Er zijn gevallen van acuut respiratoir distress syndroom, interstitiële pneumonie/pneumonitis, interstitiële longziekte, longfibrose en respiratoir falen gemeld; deze kunnen een fatale afloop hebben. Gevallen van bestralingspneumonitis werden gemeld bij patiënten die gelijktijdig radiotherapie ondergaan.

Indien er zich nieuwe longsymptomen ontwikkelen of bestaande verergeren, moet de patiënt nauwkeurig opgevolgd worden, onmiddellijk onderzocht worden en de aangewezen behandeling krijgen. Onderbreking van de docetaxelbehandeling is aanbevolen tot de diagnose beschikbaar is. Vroegtijdig gebruik van ondersteunende zorgmaatregelen kunnen de toestand helpen verbeteren. Het nut om de docetaxelbehandeling te hervatten, moet nauwkeurig geëvalueerd worden.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

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

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

Voor de behandeling van patiënten met adenocarcinoom van de maag in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil, sloot de centrale klinische studie patiënten uit met ALAT en/of ASAT > 1,5 x ULN geassocieerd met alkalische fosfatase > 2,5 x ULN en bilirubine > 1 x ULN; voor deze patiënten kunnen geen dosisaanpassingen aanbevolen worden en dient docetaxel niet gebruikt te worden, tenzij strikt noodzakelijk. Over combinatiebehandeling met docetaxel van patiënten met verminderde leverfunctie zijn geen gegevens beschikbaar over de andere indicaties.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

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

Centraal zenuwstelsel

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

Cardiale toxiciteit

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

Indien patiënten kandidaat zijn voor behandeling met docetaxel in combinatie met trastuzumab, dient vóór behandeling de hartfunctie beoordeeld te worden. De hartfunctie dient verder te worden gemonitord (bijv. elke 3 maanden) om patiënten die hartfunctiestoornissen ontwikkelen te identificeren. Voor meer details, zie de samenvatting van de productkenmerken van trastuzumab.

Oogaandoeningen

Cystoïd macula-oedeem (CMO) werd gerapporteerd bij patiënten behandeld met docetaxel. Patiënten met een verminderd gezichtsvermogen moeten onmiddellijk een volledig oftalmologisch onderzoek ondergaan. Indien CMO wordt gediagnosticeerd, dient de behandeling met docetaxel gestopt te worden en moet een geschikte behandeling worden opgestart (zie rubriek 4.8).

Overige

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

Het gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, claritromycine, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine en voriconazol) dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Aanvullende waarschuwingen voor gebruik in adjuvante behandeling van borstkanker

Gecompliceerde neutropenie

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

Gastrointestinale reacties

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

Congestief hartfalen (CHF)

Patiënten dienen gecontroleerd te worden op symptomen van congestief hartfalen gedurende de therapie en de follow-up periode. Bij patiënten behandeld met het TAC-regime voor klierpositieve borstkanker werd aangetoond dat het risico op CHF hoger is gedurende het eerste jaar na behandeling (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Leukemie

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

Patiënten met 4 of meer positieve klieren

Aangezien het voordeel, waargenomen bij patiënten met 4 of meer positieve klieren, niet statistisch significant was voor ziekte-vrije overleving en totale overleving, is de positieve baten/risicoverhouding voor TAC bij patiënten met 4 of meer positieve klieren niet volledig aangetoond bij de eindanalyse (zie rubriek 5.1).

Ouderen

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

Van de 333 patiënten die behandeld werden met docetaxel elke 3 weken in een prostaatkankerstudie, waren 209 patiënten 65 jaar of ouder en 68 patiënten ouder dan 75 jaar. Bij patiënten behandeld met 3-wekelijks docetaxel was de incidentie van gerelateerde nagelveranderingen bij patiënten ouder dan 65 jaar $\geq 10\%$ hoger in vergelijking met jongere patiënten. De incidentie van gerelateerde koorts, diarree, anorexie en perifeer oedeem bij patiënten ouder dan 75 jaar was $\geq 10\%$ hoger in vergelijking met patiënten jonger dan 65 jaar.

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

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 50 vol % ethanol (alcohol), d.i. tot 0,395 g (0,5 ml) per ml.

20mg/ 1 ml:

Dit is equivalent aan 10 ml bier of 4 ml wijn per injectieflacon van 1 ml.

80mg/ 4 ml:

Dit is equivalent aan 40 ml bier of 17 ml wijn per injectieflacon van 4 ml.

120mg/ 6 ml:

Dit is equivalent aan 60 ml bier of 25 ml wijn per injectieflacon van 6 ml.

Schadelijk voor diegenen die lijden aan alcoholisme.

Hiermee moet rekening worden gehouden bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, kinderen en hoge-risico groepen zoals patiënten met leverziekte of epilepsie.

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan een invloed hebben op de effecten van andere geneesmiddelen.

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid van de patiënt en op het vermogen om machines te bedienen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Uit *in vitro* studies is gebleken dat het metabolisme van docetaxel kan worden beïnvloed door de gelijktijdige toediening van stoffen die cytochroom P450-3A induceren, remmen of er door gemetaboliseerd worden (en dus de enzymen competitief kunnen remmen) zoals cyclosporine, ketoconazol en erytromycine. In verband hiermee is voorzichtigheid geboden bij patiënten die gelijktijdig met deze geneesmiddelen behandeld worden aangezien de kans op een significante interactie bestaat.

Bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers, kan er, door een verminderd metabolisme, een toename zijn in het optreden van docetaxelbijwerkingen. Indien gelijktijdig gebruik van een sterke CYP3A4-remmer (bijv. ketoconazol, itraconazol, claritromycine, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine en voriconazol) niet vermeden kan worden, is nauwkeurige klinische monitoring noodzakelijk en kan een dosisaanpassing van docetaxel aangewezen zijn gedurende de behandeling met de sterke CYP3A4-remmer (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetische studie met 7 patiënten leidde de gelijktijdige toediening van docetaxel met de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol tot een significante afname van de docetaxelklaring met 49%.

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

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

De farmacokinetiek van docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide werd niet beïnvloed bij gelijktijdige toediening. Beperkte data afkomstig van één enkele ongecontroleerde studie suggereerde een interactie

tussen docetaxel en carboplatine. Indien gecombineerd met docetaxel, was de klaring van carboplatine ongeveer 50% hoger dan eerder gerapporteerde waarden bij carboplatine monotherapie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

Docetaxel is een lipofiele stof maar het is niet bekend of het in de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom moet, gezien de kans op bijwerkingen bij zuigelingen, de borstvoeding worden gestaakt tijdens de behandeling met docetaxel.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Tijdens de behandeling moet een effectieve anticonceptiemethode gebruikt worden.

Vruchtbaarheid

In niet-klinische studies is naar voren gekomen dat docetaxel genotoxische effecten heeft en de vruchtbaarheid van mannen kan aantasten (zie rubriek 5.3). Daarom mogen mannen, die behandeld worden met docetaxel, geen kind verwekken tijdens en tot en met 6 maanden na de behandeling en worden zij geadviseerd om advies in te winnen over het conserveren van sperma vóór de behandeling.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel voor alle indicaties

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

- 1312 en 121 patiënten die werden behandeld met respectievelijk 100 mg/m² en 75 mg/m² docetaxel als monotherapie.
- 258 patiënten die met docetaxel in combinatie met doxorubicine werden behandeld.
- 406 patiënten die docetaxel kregen in combinatie met cisplatine.
- 92 patiënten die docetaxel kregen in combinatie met trastuzumab.
- 255 patiënten die docetaxel kregen in combinatie met capecitabine.
- 322 patiënten die docetaxel kregen in combinatie met prednison of prednisolon (klinisch-relevante behandelinggerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven).

- 1276 patiënten (respectievelijk 744 en 532 in TAX 316 en GEICAM 9805) die docetaxel kregen in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide (klinisch-relevante behandelinggerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven).
- 300 patiënten met adenocarcinoom van de maag (221 patiënten in fase III van de studie en 79 patiënten in fase II) die docetaxel kregen in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil (klinisch-relevante behandelinggerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven)
- 174 en 251 hoofd-halskankerpatiënten die docetaxel kregen in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil (klinisch-relevante behandelinggerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven).

Deze bijwerkingen zijn beschreven, gebruik makend van de NCI Common Toxicity Criteria (graad 3 = G3; graad 3-4 = G3/4; graad 4 = G4), de COSTART en MedDRA terminologie.

De aanduiding van de frequentie is als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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

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

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

De volgende bijwerkingen zijn vaak gerapporteerd met docetaxel:

Immuunsysteemaandoeningen

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

Zenuwstelselaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Reversibele huidreacties zijn waargenomen en werden in het algemeen als licht tot matig beschouwd. Reacties werden gekenmerkt door een rash inclusief lokale erupties voornamelijk op de voeten en handen (inclusief ernstig hand-voetsyndroom), maar ook op de armen, gezicht of borstkas, en zijn vaak

geassocieerd met pruritus. Over het algemeen traden erupties op binnen een week na infusie met docetaxel. Ernstige symptomen zoals erupties die werden gevolgd door desquamatie, die zelden leidden tot onderbreking of stopzetten van de behandeling met docetaxel, zijn minder frequent gemeld (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Ernstige aandoeningen van de nagel worden gekenmerkt door hypo- of hyperpigmentatie en soms pijn en onycholyse.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Reacties op de plaats van infusie waren in het algemeen mild en bestonden uit hyperpigmentatie, ontsteking, rode of droge huid, flebitis of extravasatie en zwelling van de vene.

Vochtretentie inclusief bijwerkingen zoals perifeer oedeem en minder frequent pleurale effusie, pericardiale effusie, ascites en gewichtstoename zijn gerapporteerd. Het perifeer oedeem begint meestal bij de lage extremiteiten en kan generaliseerd worden met een gewichtstoename van 3 kg of meer. Vochtretentie is cumulatief in incidentie en ernst (zie rubriek 4.4).

Getabelleerde lijst van bijwerkingen bij borstkanker voor Taxespira 100 mg/m² monotherapie

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties (G3/4: 5,7%; inclusief sepsis en pneumonie, fataal in 1,7%)	Infectie gerelateerd aan G4 neutropenie (G3/4: 4,6%)	
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Neutropenie (G4: 76,4%); Anemie (G3/4: 8,9%); Febriele neutropenia	Trombocytopenie (G4: 0,2%)	
Immuunsysteem-aandoeningen	Hypersensitiviteit (G3/4: 5,3%)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia		
Zenuwstelselaandoeningen	Perifeer sensorische neuropathie (G3: 4,1%); Perifeer motorische neuropathie (G3/4: 4%) Dysgeusie (ernstig 0,07%)		
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 0,7%)	Hartfalen
Bloedvataandoeningen		Hypotensie; Hypertensie; Hemorragie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu (ernstig 2,7%)		

Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Stomatitis (G3/4: 5,3%); Diarree (G3/4: 4%); Misselijkheid (G3/4: 4%); Braken (G3/4: 3%)	Constipatie (ernstig 0,2%); Buikpijn (ernstig 1%); Gastrointestinale hemorragie (ernstig 0,3%)	Oesofagitis (ernstig: 0,4%)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Huidreactie (G3/4: 5,9%); Nagelaandoeningen (ernstig 2,6%)		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie (ernstig 1,4%)	Atralgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vochtretentie (ernstig: 6,5%); Asthenie (ernstig 11,2%); Pijn	Reactie op de infusieplaats; Pijn op de borst niet gerelateerd aan het hart (ernstig 0,4%)	
Onderzoeken		Verhoogd G3/4 bloed bilirubine (< 5%); Verhoogd G3/4 bloed alkalische fosfatase (< 4%); Verhoogd G3/4 ASAT (< 3%); Verhoogd G3/4 ALAT (< 2%)	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen bij borstkanker voor Taxespira 100 mg/m² monotherapie

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: bloedingen gerelateerd aan graad 3/4 trombocytopenie.

Zenuwstelselaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

Getabelleerde lijst van bijwerkingen bij niet-kleincellige longkanker voor Taxespira 75 mg/m² monotherapie

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

Getabelleerde lijst van bijwerkingen bij borstkanker voor Taxespira 75 mg/m² in combinatie met doxorubicine

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties (G3/4: 7,8%)		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie (G4: 91,7%); Anemie (G3/4: 9,4%); Febriele neutropenia; Trombocytopenie (G4: 0,8%)		
Immuunsysteem-aandoeningen		Hypersensitiviteit (G3/4: 1,2%)	

Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexia	
Zenuwstelselaandoeningen	Perifeer sensorische neuropathie (G3: 0,4%)	Perifeer motorische neuropathie (G3/4: 0,4%)	
Hartaandoeningen		Hartfalen; Aritmie (niet ernstig)	
Bloedvataandoeningen			Hypotensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 5%); Stomatitis (G3/4: 7,8%); Diarree (G3/4: 6,2%); Braken (G3/4: 5%); Constipatie		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Nagelaandoeningen (ernstig 0,4%); Huidreactie (niet ernstig)		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Myalgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (ernstig 8,1%); Vochtretentie (ernstig 1,2%); Pijn	Reactie op de infusieplaats	
Onderzoeken		Verhoogd G3/4 bloed bilirubine (< 2,5%); Verhoogd G3/4 bloed alkalische fosfatase (< 2,5%)	Verhoogd G3/4 ASAT (< 1%); Verhoogd G3/4 ALAT (< 1%)

Getabelleerde lijst van bijwerkingen bij niet-kleincellige longkanker voor Taxespira 75 mg/m² in combinatie met cisplatine

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties (G3/4: 5,7%)		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G4: 51,5%); Anemie (G3/4: 6,9%); Trombocytopenie (G4: 0,5%)	Febriele neutropenie	
Immuunsysteem-aandoeningen	Hypersensitiviteit (G3/4: 2,5%)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia		
Zenuwstelselaandoeningen	Perifeer sensorische neuropathie		

	(G3: 3,7%); Perifeer motorische neuropathie (G3/4: 2%)		
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 0,7%)	Hartfalen
Bloedvataandoeningen		Hypotensie (G3/4: 0,7%)	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 9,6%); Braken (G3/4: 7,6%); Diarree (G3/4: 6,4%); Stomatitis (G3/4: 2%)	Constipatie	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Nagelaandoeningen (ernstig 0,7%); Huidreactie (G3/4: 0,2%)		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie (ernstig 0,5%)		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (ernstig 9,9%); Vochtretentie (ernstig 0,7%); Koorts (G3/4: 1,2%)	Reactie op de infusieplaats; Pijn	
Onderzoeken		Verhoogd G3/4 bloed bilirubine (2,1%); Verhoogd G3/4 ALAT (1,3%)	Verhoogd G3/4 ASAT (0,5%); Verhoogd G3/4 bloed alkalische fosfatase (0,3%)

Getabelleerde lijst van bijwerkingen bij borstkanker voor Taxespira 100 mg/m² in combinatie met trastuzumab

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Neutropenie (G3/4: 32%); Febriele neutropenie (inclusief neutropenie gerelateerd aan koorts en antibioticagebruik) of neutropenische sepsis	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia	
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen	Paresthesie; Hoofdpijn; Dysgeusie; Hypo-esthesie	
Oogaandoeningen	Toegenomen traanafscheiding; Conjunctivitis	
Hartaandoeningen		Hartfalen
Bloedvataandoeningen	Lymfoedeem	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en	Epistaxis; Pijn in strottenhoofd/keel;	

mediastinumaandoeningen	Neus/keelontsteking; Dyspneu; Hoesten; Rinorroe	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid; Diarree; Braken; Constipatie; Stomatitis; Dyspepsie; Buikpijn	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Erytheem; Rash; Nagelaandoeningen	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie; Artralgie; Pijn in de extremiteiten; Botpijn; Rugpijn	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie; Perifeer oedeem; Pyrexie; Moeheid; Ontsteking van de slijmvliezen; Pijn; Griepverschijnselen; Pijn op de borst; Koude rillingen	Lethargie
Onderzoeken	Gewichtstoename	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen bij borstkanker voor Taxespira 100 mg/m² in combinatie met trastuzumab

Hartaandoeningen

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

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

Getabelleerde lijst van bijwerkingen bij borstkanker voor Taxespira 75 mg/m² in combinatie met capecitabine

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen		Orale candidiasis (G3/4: < 1%)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Neutropenie (G3/4: 63%); Anemie (G3/4: 10%)	Trombocytopenie (G3/4: 3%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 1%); Afgenomen eetlust	Dehydratie (G3/4: 2%)
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie (G3/4: < 1%); Paresthesie (G3/4: < 1%)	Duizeligheid; Hoofdpijn (G3/4: < 1%);

		Perifere neuropathie
Oogaandoeningen	Toegenomen traanafscheiding	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Pijn in strottenhoofd/keel (G3/4: 2%)	Dyspneu (G3/4: 1%); Hoesten (G3/4: < 1%); Epistaxis (G3/4: < 1%)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Stomatitis (G3/4: 18%); Diarree (G3/4: 14%); Misselijkheid (G3/4: 6%); Braken (G3/4: 4%); Constipatie (G3/4: 1%); Buikpijn (G3/4: 2%); Dyspepsie	Pijn in de bovenbuik; Droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hand-voetsyndroom (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Nagelaandoeningen (G3/4: 2%)	Dermatitis; Erythemateuze uitslag (G3/4: < 1%); Nagelverkleuring; Onycholyse (G3/4: 1%)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie (G3/4: 2%); Artralgie (G3/4: 1%)	Pijn in de extremiteiten (G3/4: < 1%); Rugpijn (G3/4: 1%);
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (G3/4: 3%); Pyrexie (G3/4: 1%); Moeheid/zwakte (G3/4: 5%); Perifeer oedeem (G3/4: 1%)	Lethargie; Pijn
Onderzoeken		Gewichtsverlies; Verhoogd bloed bilirubine (G3/4: 9%)

Getabelleerde lijst van bijwerkingen bij prostaatkanker voor Taxespira 75 mg/m² in combinatie met prednison of prednisolon

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 3,3%)	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie (G3/4: 32%); Anemie (G3/4: 4,9%)	Trombocytopenie (G3/4: 0,6%); Febriele neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen		Hypersensitiviteit (G3/4: 0,6%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 0,6%);	
Zenuwstelselaandoeningen	Perifeer sensorische neuropathie (G3/4: 1,2%); Dysgeusie (G3/4: 0%)	Perifeer motorische neuropathie (G3/4: 0%)
Oogaandoeningen		Toegenomen traanafscheiding (G3/4: 0,6%)
Hartaandoeningen		Afname linkerventrikelfunctie (G3/4: 0,3%)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspneu (G3/4: 0,6%); Hoesten (G3/4: 0%)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 2,4%); Diarree (G3/4: 1,2%); Stomatitis/faryngitis (G3/4: 0,9%); Braken (G3/4: 1,2%)	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Nagelaandoeningen (niet ernstig)	Exfoliatieve uitslag (G3/4: 0,3%)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie (G3/4: 0,3%); Myalgie (G3/4: 0,3%)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid (G3/4: 3,9%); Vochtretentie (ernstig 0,6%)	

Getabelleerde lijst van bijwerkingen bij adjuvante behandeling met Taxespira 75 mg/m² in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide bij patiënten met klierpositieve (TAX 316) en kliernegatieve (GEICAM 9805) borstkanker – gepoolde gegevens

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 2,4%); Neutropene infectie (G3/4: 2,6%)		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Anemie (G3/4: 3%); Neutropenie (G3/4: 59,2%); Trombocytopenie (G3/4: 1,6%); Febriele neutropenie (G3/4: n.v.t.)		
Immuunsysteemaandoeningen		Hypersensitiviteit (G3/4: 0,6%)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie (G3/4: 0,6%); Perifeer sensorische neuropathie (G3/4: <0,1%)	Perifeer motorische neuropathie (G3/4: 0%)	Syncope (G3/4: 0%); Neurotoxiciteit (G3/4: 0%); Somnolentie (G3/4: 0%)
Oogaandoeningen	Conjunctivitis (G3/4: <0,1%)	Verhoogde traanafscheiding	

		(G3/4: <0,1%)	
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 0,2%)	
Bloedvataandoeningen	Opvlieger/blozen (G3/4: 0,5%)	Hypotensie (G3/4: 0%); Flebitis (G3/4: 0%)	Lymfoedeem (G3/4: 0%)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoesten (G3/4: 0%)	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 5,0%); Stomatitis (G3/4: 6,0%); Braken (G3/4: 4,2%); Diarree (G3/4: 3,4%); Constipatie (G3/4: 0,5%)	Buikpijn (G3/4: 0,4%)	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia (aanhoudend: < 3%); Huidaandoening (G3/4: 0,6%); Nagelaandoeningen (G3/4: 0,4%)		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie (G3/4: 0,7%); Artralgie (G3/4: 0,2%)		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Amenorroe (G3/4: n.v.t.)		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (G3/4: 10,0%); Koorts (G3/4: n.v.t.); Perifeer oedeem (G3/4: 0,2%)		
Onderzoeken		Gewichtstoename (G3/4: 0%); Gewichtsafname (G3/4: 0,2%)	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen bij borstkanker voor de adjuvante behandeling met Taxespira 75 mg/m² in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide bij patiënten met klierpositieve (TAX 316) en kliernegatieve (GEICAM 9805) borstkanker

Zenuwstelselaandoeningen

Perifeer sensorische neuropathie bleef aanhouden tijdens de follow-up bij 10 van de 84 patiënten met perifeer sensorische neuropathie aan het einde van de chemotherapie in de klierpositieve-borstkankerstudie (TAX316).

Hartaandoeningen

In de TAX316-studie ondervonden 26 patiënten in de TAC-arm en 17 in de FAC-arm congestief hartfalen. Met uitzondering van 1 patiënt in elke arm, werden meer dan 30 dagen na de behandelingsperiode alle patiënten gediagnosticeerd met CFH. 2 Patiënten in de TAC-arm en 4 patiënten in de FAC-arm zijn overleden als gevolg van hartfalen.

In de GEICAM 9805-studie kregen 3 patiënten (0,6%) in de TAC-arm en 3 patiënten (0,6%) in de FAC-arm congestief hartfalen tijdens de follow-upperiode. Eén patiënt in de TAC-arm overleed door gedilateerde cardiomyopathie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

In de TAX316-studie bleef bij 687 van de 744 TAC-patiënten en bij 645 van de 736 FAC-patiënten alopecia aanhouden in de follow-upperiode na het einde van de chemotherapie.

Op het einde van de follow-upperiode (werkelijke mediane follow-uptijd van 96 maanden) bleef alopecia aanhouden bij 29 TAC-patiënten (3,9%) en 16 FAC-patiënten (2,2%).

In de GEICAM 9805-studie bleef alopecia aanhouden in de follow-upperiode (mediane follow-uptijd van 10 jaar en 5 maanden) en werd waargenomen bij 49 patiënten (9,2%) in de TAC-arm en 35 patiënten (6,7%) in de FAC-arm. Alopecia gerelateerd aan het studiegeneesmiddel begon of verslechterde tijdens de follow-upperiode bij 42 patiënten (7,9%) in de TAC-arm en bij 30 patiënten (5,8%) in de FAC-arm.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Amenorroe bleef aanhouden tijdens de follow-up bij 121 van de 202 patiënten met amenorroe aan het einde van de chemotherapie in de TAX316-studie.

In de GEICAM 9805-studie bleef amenorroe aanhouden in de follow-upperiode (mediane follow-uptijd van 10 jaar en 5 maanden) en werd waargenomen bij 18 patiënten (3,4%) in de TAC-arm en bij 5 patiënten (1,0%) in de FAC-arm.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

In de TAX316-studie bleef perifeer oedeem aanhouden bij 19 van de 119 patiënten met perifeer oedeem in de TAC-arm en bij 4 patiënten van de 23 patiënten met perifeer oedeem in de FAC-arm.

In de GEICAM 9805-studie bleef lymfoedeem aanhouden bij 4 van de 5 patiënten in de TAC-arm en bij 1 van de 2 patiënten in de FAC-arm aan het einde van de chemotherapie, en verdween niet tijdens de follow-upperiode (mediane follow-uptijd van 10 jaar en 5 maanden). Asthenie bleef aanhouden in de follow-upperiode (mediane follow-uptijd van 10 jaar en 5 maanden) en werd waargenomen bij 12 patiënten (2,3%) in de TAC-arm en 4 patiënten (0,8%) in de FAC-arm.

Acute leukemie / Myelodysplastisch syndroom

Na 10 jaar follow-up in de TAX316-studie werd acute leukemie gerapporteerd bij 4 van de 744 TAC-patiënten en bij 1 van de 736 FAC-patiënten. Myelodysplastisch syndroom werd gerapporteerd bij 2 van de 744 TAC-patiënten en bij 1 van de 736 FAC-patiënten.

Na 10 jaar follow-up in de GEICAM 9805-studie trad acute leukemie op bij 1 van de 532 (0,2%) patiënten in de TAC-arm. Er werden geen gevallen gerapporteerd bij patiënten in de FAC-arm. Geen enkele patiënt werd gediagnosticeerd met myelodysplastisch syndroom in beide behandelgroepen.

Neutropenische complicaties

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

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

	Zonder primaire G-CSF profylaxe (n = 111) n (%)	Met primaire G-CSF profylaxe (n = 421) n (%)
Neutropenie (Graad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febriele neutropenie	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropenische infectie	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropenische infectie (Graad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Getabelleerde lijst van bijwerkingen bij adenocarcinoom van de maag voor Taxespira 75 mg/m² in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Neutropene infectie; Infectie (G3/4: 11,7%)	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Anemie (G3/4: 20,9%); Neutropenie (G3/4: 83,2%); Trombocytopenie (G3/4: 8,8%); Febriele neutropenie	
Immuunsysteemaandoeningen	Hypersensitiviteit (G3/4: 1,7)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Zenuwstelselaandoeningen	Perifeer sensorische neuropathie (G3/4: 8,7%)	Duizeligheid (G3/4: 2,3%); Perifeer motorische neuropathie (G3/4: 1,3%)
Oogaandoeningen		Toegenomen traanafscheiding (G3/4: 0%)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Veranderd gehoorvermogen (G3/4: 0%)
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 1,0%).
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree (G3/4: 19,7%); Misselijkheid (G3/4: 16%); Stomatitis (G3/4: 23,7%); Braken (G3/4: 14,3%)	Constipatie (G3/4: 1,0%); Gastrointestinale pijn (G3/4: 1,0%); Oesophagitis/dysfagie/odynofagie (G3/4: 0,7%)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia (G3/4: 4,0%)	Rash pruritus (G3/4: 0,7%); Nagelaandoeningen (G3/4: 0,7%); Afschilfering van de huid (G3/4: 0%)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Lethargie (G3/4: 19,0%); Koorts (G3/4: 2,3%); Vochtretentie (ernstig/levensbedreigend: 1%)	
---	--	--

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen bij adenocarcinoom van de maag voor Taxespira 75 mg/m² in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

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

Getabelleerde lijst van bijwerkingen bij hoofd-halskanker voor Taxespira 75 mg/m² in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil

- Inductiechemotherapie gevolgd door radiotherapie (TAX 323).

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 6,3%); Neutropene infectie		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Kankerpijn (G3/4: 0,6%)	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie (G3/4: 76,3%); Anemie (G3/4: 9,2%); Trombocytopenie (G3/4: 5,2%)	Febriële neutropenie	
Immuunsysteemaandoeningen		Hypersensitiviteit (niet ernstig)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie/Parosmie; Perifeer sensorische neuropathie (G3/4: 0,6%)	Duizeligheid	
Oogaandoeningen		Toegenomen traanafscheiding; Conjunctivitis	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Veranderd gehoorvermogen	
Hartaandoeningen		Myocardischemie (G3/4: 1,7%)	Aritmie (G3/4: 0,6%)

Bloedvataandoeningen		Stoornis aan de aders (G3/4: 0,6%)	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 0,6%); Stomatitis (G3/4: 4,0%); Diarree (G3/4: 2,9%); Braken (G3/4: 0,6%)	Constipatie; Oesophagitis/dysfagie/odynofagie (G3/4: 0,6%); Buikpijn; Dyspepsie; Gastrointestinale bloedingen (G3/4: 0,6%)	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Rash pruritus; Droge huid; Afschilfering van de huid (G3/4: 0,6%)	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Myalgie (G3/4: 0,6%)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Lethargie (G3/4: 3,4%); Pyrexie (G3/4: 0,6%); Vochtretentie; Oedeem		
Onderzoeken		Gewichtstoename	

- Inductiechemotherapie gevolgd door chemoradiotherapie (TAX 324)

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 3,6%)	Neutropene infectie	
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Kankerpijn (G3/4: 1,2%)	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie (G3/4: 83,5%); Anemie (G3/4: 12,4%); Trombocytopenie (G3/4: 4,0%) Febriele neutropenie		
Immuunsysteemaandoeningen			Hypersensitiviteit
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 12,0%)		

Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie/Parosmie (G3/4: 0,4%); Perifeer sensorische neuropathie (G3/4: 1,2%)	Duizeligheid (G3/4: 2,0%); Perifeer motorische neuropathie (G3/4: 0,4%)	
Oogaandoeningen		Verhoogde traanafscheiding	Conjunctivitis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Verminderd gehoorvermogen (G3/4: 1,2%)		
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 2,0%)	Myocardischemie
Bloedvataandoeningen			Stoornis aan de aders
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 13,9%); Stomatitis (G3/4: 20,7%); Braken (G3/4: 8,4%); Diarree (G3/4: 6,8%); Oesophagitis/dysfagie/odynofagie (G3/4: 12,0%); Constipatie (G3/4: 0,4%)	Dyspepsie (G3/4: 0,8%); Buikpijn (G3/4: 1,2%); Gastrointestinale bloedingen (G3/4: 0,4%)	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia (G3/4: 4,0%); Rash pruritus	Droge huid; Afschilfering	
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen		Myalgie (G3/4: 0,4%)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Lethargie (G3/4: 4,0%); Pyrexie (G3/4: 3,6%); Vochtretentie (G3/4: 1,2%); Oedeem (G3/4: 1,2%)		
Onderzoeken	Gewichtsafname		Gewichtstoename

Post-marketing meldingen

Neoplasma, benigne en maligne (inclusief cysten en poliepen)

Gevalen van acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom zijn gerapporteerd wanneer docetaxel gebruikt wordt in combinatie met andere chemotherapeutische middelen en/of radiotherapie.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Beenmergsuppressie en andere hematologische bijwerkingen zijn gemeld. Gedissemineerde intravasale stolling, vaak in combinatie met sepsis of het uitvallen van meerdere organen, is gerapporteerd.

Immuunsysteemaandoeningen

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

Zenuwstelselaandoeningen

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

Oogaandoeningen

Zeer zeldzame gevallen van voorbijgaande visusstoornissen (flikkeringen, lichtflitsen, scotomata), doorgaans optredend gedurende infusie van het geneesmiddel en geassocieerd met overgevoeligheidsreacties zijn gemeld. Deze waren reversibel na staken van het infuus. Traanafscheiding met of zonder conjunctivitis en gevallen van obstructie van het traankanaal, die leiden tot excessieve tranenvloed, zijn zelden gemeld. Gevallen van cystoïd macula-oedeem (CMO) werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met docetaxel.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

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

Hartaandoeningen

Zelden zijn gevallen van myocardinfarct gemeld.

Bloedvataandoeningen

Veneuze trombo-embolie is een enkele keer gerapporteerd.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Acuut respiratoir distress syndroom en gevallen van interstitiële pneumonie/pneumonitis, interstitiële longziekte, pulmonaire fibrose en respiratoir falen, soms met fatale afloop, zijn zelden gemeld. Zelden zijn gevallen van bestralingspneumonitis gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig radiotherapie ondergaan.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zelden optredende dehydratie als gevolg van gastrointestinale verschijnselen, maagdarmp perforatie, ischemische colitis, colitis en neutropenische enterocolitis zijn gemeld. Zeldzame gevallen van ileus- en darmobstructie zijn gemeld.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zeldzame gevallen van hepatitis zijn gerapporteerd, soms fataal voornamelijk bij patiënten met reeds bestaande leveraandoeningen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Nier- en urinewegaandoeningen

Nierinsufficiëntie en nierfalen werden gemeld. In ongeveer 20% van deze gevallen waren er geen risicofactoren voor acuut nierfalen zoals gelijktijdig gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen en gastro-intestinale stoornissen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Verschijnselen van "radiation recall" zijn zelden gemeld.

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Gevallen van hyponatriëmie werden gerapporteerd, meestal geassocieerd met dehydratie, braken en pneumonie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.*

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Taxanen, ATC-code: L01CD02

Werkingsmechanisme

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

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

Farmacodynamische effecten

In vitro bleek docetaxel cytotoxisch te zijn tegen verschillende muriene en humane tumorcellijnen en in clonogene assays tegen vers geëxcideerde menselijke tumorcellen. Docetaxel bereikt hoge intracellulaire concentraties met een lange verblijfstijd in de cel. Docetaxel bleek tevens actief te zijn op sommige maar niet alle cellijnen die het p-glycoproteïne, welke gecodeerd is door het "multidrug resistance" gen, tot overexpressie brengen. *In-vivo* is docetaxel schema-onafhankelijk en heeft docetaxel een breed spectrum van experimentele antitumoractiviteit tegen gevorderde muriene en getransplanteerde humane tumoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Borstkanker

Taxespira in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide: adjuvante therapie

Patiënten met operabele klierpositieve borstkanker (TAX 316)

Gegevens van een multicenter open label gerandomiseerde studie ondersteunen het gebruik van docetaxel voor de adjuvante behandeling van patiënten met operabele klierpositieve borstkanker en KPS $\geq$ 80%, tussen de 18 en 70 jaar. Na indeling op basis van het aantal positieve lymfeklieren (1-3, 4+), werden 1491 patiënten gerandomiseerd om behandeld te worden met of docetaxel 75 mg/m², toegediend 1 uur na doxorubicine 50 mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² (TAC arm) of doxorubicine 50 mg/m² gevolgd door fluoro-uracil 500 mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² (FAC arm). Beide regimes werden eenmaal 3-wekelijks toegediend gedurende 6 cycli. Docetaxel werd toegediend als een 1 uurs infuus, alle andere geneesmiddelen waren gegeven als een intraveneuze bolus op dag 1. G-CSF werd toegediend als secundaire profylaxe aan patiënten die gecompliceerde neutropenie (febriele neutropenie, verlengde neutropenie, of infecties) ontwikkelden. Patiënten in de TAC arm kregen profylactisch antibiotica met ciprofloxacine 500 mg 2 maal daags, gedurende 10 dagen vanaf dag 5 van elke cyclus, of een equivalent hiervan. In beide armen kregen patiënten met positieve oestrogeen en/of progestageen receptoren na de laatste chemotherapiecyclus tamoxifen 20 mg dagelijks gedurende 5 jaar. Adjuvante bestraling werd voorgeschreven overeenkomstig de richtlijnen van de deelnemende centra and werd gegeven aan 69% van de patiënten in de TAC arm en 72% in de FAC arm.

Er werden twee interim-analyses en één eindanalyse uitgevoerd. De eerste interim-analyse werd gepland 3 jaar nadat de helft van het aantal inclusies bereikt was. De tweede interim-analyse werd uitgevoerd nadat er in totaal 400 gevallen van DFS waren gerapporteerd, wat leidde tot een mediane follow-upperiode van 55 maanden. De eindanalyse werd uitgevoerd op het moment dat alle patiënten het follow-upbezoek op 10 jaar bereikt hadden (tenzij ze een DFS doormaakten of eerder verloren gingen voor follow-up). Ziektevrije overleving (DFS) was het primaire doeltreffendheidseindpunt en totale overleving (OS) was het secundaire doeltreffendheidseindpunt.

Een eindanalyse werd uitgevoerd met een feitelijke mediane follow-up van 96 maanden. De TAC arm vertoonde een significant langere ziektevrije overleving in vergelijking met de FAC arm. De incidentie van relapsen na 10 jaar was minder bij patiënten die TAC kregen, dan bij die FAC kregen (respectievelijk 39% versus 45%), dat wil zeggen een absolute risicoreductie van 6% ($p = 0,0043$). Overall survival na 10 jaar was eveneens verhoogd in TAC in vergelijking met FAC (respectievelijk 76% versus 69%); een absolute reductie van de sterftekans van 7% ($p = 0,002$). Aangezien het voordeel waargenomen bij patiënten met 4 of meer positieve klieren niet statistisch significant was voor ziektevrije overleving en totale overleving, is de positieve baten/risicoverhouding voor TAC bij patiënten met 4 of meer positieve klieren niet volledig aangetoond bij de eindanalyse.

Globaal gezien tonen de studieresultaten een positieve baten/risicoverhouding voor TAC in vergelijking met FAC.

Met TAC behandelde patiëntsubgroepen volgens vooraf gedefinieerde belangrijkste prognosefactoren werden geanalyseerd:

Patiëntsubgroep	Aantal patiënten	Ziektevrije overleving			Totale overleving		
		Hazard ratio*	95% CI	p =	Hazard ratio*	95% CI	p =
Aantal positieve klieren							
Totaal	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	0,746

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

Patiënten met operabele kliernegatieve borstkanker die geschikt zijn voor chemotherapie (GEICAM 9805)

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

Er werd één primaire analyse en één geactualiseerde analyse uitgevoerd. De primaire analyse vond plaats toen alle patiënten een follow-up hadden van meer dan 5 jaar (mediane follow-up tijd van 77 maanden). De geactualiseerde analyse werd uitgevoerd toen alle patiënten hun follow-upbezoek na 10 jaar (mediane follow-up tijd van 10 jaar en 5 maanden) hadden gehad (tenzij het ging om een geval van DFS of onbereikbaarheid voor follow-up). Ziektevrije overleving (DFS) was het primaire doeltreffendheidseindpunt en totale overleving (OS) was het secundaire doeltreffendheidseindpunt.

Bij de mediane follow-up tijd van 77 maanden vertoonde de TAC-arm een significant langere ziektevrije overleving vergeleken met de FAC-arm. Met TAC behandelde patiënten vertoonden een verlaging van het risico op recidief van 32% vergeleken met degenen die behandeld werden met FAC (hazard ratio = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Bij de mediane follow-up tijd van 10 jaar en 5 maanden vertoonden met TAC behandelde patiënten een verlaging van het risico op recidief van 16,5% vergeleken met de patiënten die met FAC werden behandeld (hazard ratio = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p = 0,1646). Gegevens over DFS waren niet statistisch significant maar wezen nog steeds op een positieve trend in het voordeel van TAC.

Bij de mediane follow-up tijd van 77 maanden, was de totale overleving (OS) langer in de TAC-arm; de met TAC behandelde patiënten vertoonden een verlaging van het risico op overlijden van 24% vergeleken

met FAC (hazard ratio = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29). De verdeling van OS verschilde echter niet significant tussen de 2 groepen.

Bij de mediane follow-up tijd van 10 jaar en 5 maanden vertoonden met TAC behandelde patiënten een verlaging van het risico op overlijden van 9% vergeleken met de met FAC behandelde patiënten (hazard ratio = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Het overlevingspercentage was 93,7% in de TAC-arm en 91,4% in de FAC-arm op het tijdpunt van 8 jaar follow-up, en 91,3% in de TAC-arm en 89% in de FAC-arm op het tijdpunt van 10 jaar follow-up.

De gunstige voordeel/risico-verhouding voor TAC vergeleken met FAC bleef onveranderd.

De met TAC behandelde patiëntsubgroepen volgens de verwachte gedefinieerde voornaamste prognosefactoren werden geanalyseerd in de primaire analyse (bij de mediane follow-up tijd van 77 maanden) (zie tabel hieronder):

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

Patiëntsubgroep	Aantal patiënten in de TAC-groep	Ziektevrij Overleving	
		Hazard ratio*	95% CI
Totaal	539	0,68	0,49-0,93
Leeftijdscategorie 1			
<50 jaar	260	0,67	0,43-1,05
≥50 jaar	279	0,67	0,43-1,05
Leeftijdscategorie 2			
<35 jaar	42	0,31	0,11-0,89
≥35 jaar	497	0,73	0,52-1,01
Hormonale receptor status			
Negatief	195	0,7	0,45-1,1
Positief	344	0,62	0,4-0,97
Tumorgrootte			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologische graad			
Graad 1 (bevat niet-Beoordeelde graden)	64	0,79	0,24-2,6
Graad 2	216	0,77	0,46-1,3
Graad 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopauzale status			
Pre-Menopauzaal	285	0,64	0,40-1
Post-Menopauzaal	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Subgroepen	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p-waarde
Voldoen aan de relatieve indicatie voor chemotherapie ^a				
Nee	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Ja	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicine en cyclofosfamide

CI = confidentie interval

ER = oestrogeenreceptor

PR = progesteronreceptor

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

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

Taxespira als monotherapie

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

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

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

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

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

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

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

Taxespira in combinatie met doxorubicine

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

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

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

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

Taxespira in combinatie met trastuzumab

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

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

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

¹Full analysis set (intent-to-treat)

²Geschatte mediane overleving

Taxespira in combinatie met capecitabine

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

Niet-kleincellige longkanker

Eerder met chemotherapie met of zonder radiotherapie behandelde patiënten

In een fase III-onderzoek bij eerder behandelde patiënten, waren de tijd tot progressie (12,3 weken versus 7 weken) en de overall overleving significant langer voor docetaxel 75 mg/m² vergeleken met Best Supportive Care. Het eenjaars-overlevings-percentages was eveneens significant groter voor docetaxel (40%) versus BSC (16%).

Morfinebevattende analgetica (p<0,01), analgetica die geen morfine bevatten (p < 0,01), andere geneesmiddelen in verband met de ziekte (p= 0,06) en radiotherapie (p < 0,01), werden minder gebruikt bij patiënten behandeld met docetaxel 75 mg/m² vergeleken met die welke werden behandeld met BSC.

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

Taxespira in combinatie met platina bevattende middelen in chemotherapeutica naïeve patiënten

In een fase III onderzoek werden 1218 patiënten met inoperabele fase IIIB of IV niet-kleincellige longkanker, met KPS van 70% of hoger en die niet eerder chemotherapie hiervoor ontvingen, gerandomiseerd over docetaxel (T) 75 mg/m² als 1-uurs infusie, direct gevolgd door cisplatine (Cis) 75 mg/m² gedurende 30-60 minuten elke 3 weken (TCis), of docetaxel 75 mg/m² als 1-uurs infuus in combinatie met carboplatine (AUC 6 mg/ml·min) gedurende 30-60 minuten elke 3 weken, of vinorelbine

(V) 25 mg/m² toegediend gedurende 6-10 minuten op dagen 1, 8, 15, 22, gevolgd door cisplatine 100 mg/m² toegediend op dag 1 en herhaald elke 4 weken (VCis).

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

	TCis N=408	VCis N=404	Statistische analyse
Totale overleving (primair eindpunt): Mediane overleving (maanden)	11,3	10,1	Risico verhouding: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1-jaars overleving (%)	46	41	Vershil in behandeling: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
2-jaars overleving (%)	21	14	Vershil in behandeling: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Mediane tijd tot progressie (weken):	22,0	23,0	Risico verhouding: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Totale responspercentage (%):	31,6	24,5	Vershil in behandeling: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

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

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

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

Prostaatkanker

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

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

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

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

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

†Stratified log rank test

*Limiet voor statistische significantie = 0,0175

**PSA: Prostate-Specific Antigen

Gezien het feit dat docetaxel in het wekelijkse schema een licht voordeel m.b.t. het bijwerkingenprofiel bood t.o.v. docetaxel in het 3-wekelijks schema, kan het zijn dat bepaalde patiënten voordeel zouden hebben bij een wekelijks doseringsschema.

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

Adenocarcinoom van de maag

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

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

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

*niet gelaagde logrank test

Subgroepanalyses tussen leeftijd, geslacht en afkomst waren constant in het voordeel van de TCF groep vergeleken met de CF groep.

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

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

Hoofd-halskanker

- Inductiechemotherapie gevolgd door radiotherapie (TAX 323)

De veiligheid en werkzaamheid van docetaxel bij de inductietherapie van patiënten met plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (SCCHN) is geëvalueerd in een fase III multicenter, open-label, gerandomiseerd onderzoek (TAX323). In dit onderzoek werden 358 patiënten met inoperabel, lokaal gevorderd SCCHN en een WHO performance status van 0 of 1, gerandomiseerd in 1 of 2

behandelingsarmen. Patiënten in de docetaxel arm ontvingen 75 mg/m² docetaxel (T), gevolgd door 75 mg/m² cisplatine (P), gevolgd door 750 mg/m² 5-fluorouracil (F) per dag als een continu infuus gedurende 5 dagen. Dit schema werd elke 3 weken gedurende 4 cycli gevolgd als tenminste een kleine respons (≥ 25% afname van de tumorgrootte, tweedimensionaal gemeten) werd waargenomen na 2 cycli. Patiënten bij wie de ziekte niet verder ontwikkelde aan het eind van de chemotherapie, minimum interval van 4 weken en maximum interval van 7 weken, ondergingen gedurende 7 weken radiotherapie (RT) volgens de institutionele richtlijnen (TPF/RT). Patiënten in de vergelijkingsarm ontvingen 100 mg/m² cisplatine (P), gevolgd door 1000 mg/m² 5-fluorouracil (F) per dag gedurende 5 dagen. Dit schema werd elke 3 weken gedurende 4 cycli gevolgd als tenminste een kleine respons (≥ 25% afname van de tumorgrootte, tweedimensionaal gemeten) werd waargenomen na 2 cycli. Patiënten bij wie de ziekte niet verder ontwikkelde aan het eind van de chemotherapie, minimum interval van 4 weken en maximum interval van 7 weken, ondergingen gedurende 7 weken radiotherapie (RT) volgens de institutionele richtlijnen (PF/RT). Locoregionale radiotherapie werd gegeven met een conventionele fractie (1,8 Gy-2,0 Gy eenmaal daags gedurende 5 dagen per week tot een totale dosis van 66-70 Gy) of versnelde/opgesplitste fracties van radiotherapie (tweemaal daags met een minimale fractie-interval van 6 uur gedurende 5 dagen per week). Een totaal van 70 Gy werd aanbevolen voor versnelde schema's en 74 Gy voor opgedeelde schema's. Na chemotherapie werd operatieve resectie toegestaan, vóór of na radiotherapie. De patiënten in de TPF-arm ontvingen profylaxe antibiotica met 500 mg ciprofloxacine oraal tweemaal daags gedurende 10 dagen gestart op dag 5 van elke cyclus of een equivalent hiervan. Het primaire eindpunt van dit onderzoek, progressie vrije overleving (PFS), was significant hoger in de TPF-arm vergeleken met de PF-arm, p= 0,0042 (mediaan PFS: 11,4 versus 8,3 maanden respectievelijk) met een totale mediane follow-up tijd van 33,7 maanden. De mediane totale overleving was significant hoger in het voordeel van de TPF-arm vergeleken met de PF-arm (mediaan OS: 18,6 versus 14,5 maanden respectievelijk) met een risicoverlaging van de mortaliteit van 28%, p= 0,0128. De resultaten van de werkzaamheid zijn opgesomd in de volgende tabel:

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

Eindpunt	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Mediane progressievrije overleving (maanden) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Aangepaste risicoratio (95% CI) *p-waarde	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Mediane overleving (maanden) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
risicoratio (95% CI)	0,72 (0,56-0,93)	

**p-waarde	0,0128	
Beste totale respons op chemotherapie (%)	67,8	53,6
(95% CI)	(60,4-74,6)	(46,0-61,0)
***p-waarde	0,006	
Beste totale respons op studiebehandeling		
[chemotherapie +/- radiotherapie] (%)	72,3	58,6
(95% CI)	(65,1-78,8)	(51,0-65,8)
***p-waarde	0,006	
Mediane duur van respons op chemotherapie ± radiotherapie (maanden)	n = 128	n = 106
(95% CI)	15,7	11,7
	(13,4-24,6)	(10,2-17,4)
Risicoratio	0,72	
(95% CI)	(0,52-0,99)	
**p-waarde	0,0457	

Een risicoratio van minder dan 1 duidt op voordeel van docetaxel + cisplatine + 5-FU

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

**Logrank test

*** χ^2 -test

Parameters voor de kwaliteit van leven

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

Klinisch voordeel parameters

De performance status schaal voor hoofd-hals (PSS-HN) subschalen ontworpen om de verstaanbaarheid, het vermogen om in het openbaar te eten en een normaal dieet te volgen te meten, was significant in het voordeel van TPF vergeleken met PF.

De mediane tijd van eerste verslechtering van de WHO performance status was significant hoger in de TPF-arm vergeleken met PF. De mate van pijnscore verbeterde tijdens de behandeling van beide groepen wat op adequate behandeling duidt.

- Inductiechemotherapie gevolgd door chemoradiotherapie (TAX 324)

De veiligheid en werkzaamheid van docetaxel bij de inductietherapie van patiënten met lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (SCCHN) is geëvalueerd in een fase III multicenter, open-label, gerandomiseerd onderzoek (TAX 324). In dit onderzoek werden 501 patiënten met lokaal gevorderd SCCHN en een WHO performance status van 0 of 1, gerandomiseerd in 1 of 2

behandelingsarmen. De populatie bestond uit patiënten met technisch inoperatieve ziekten, patiënten met een kleine kans op chirurgische genezing en patiënten bij wie sparen van organen het doel was. De werkzaamheid en veiligheid waren alleen gericht op overlevingseindpunten en niet op het behoud van organen. Patiënten in de docetaxel-arm ontvingen 75 mg/m² docetaxel (T) via intraveneuze infusie op dag 1, gevolgd door 100 mg/m² cisplatine (P) toegediend als een 30-minuten- tot 3-uur-durende intraveneuze infusie, gevolgd door 1000 mg/m² 5-fluorouracil (F) per dag als een continue intraveneuze infusie van dag 1 tot dag 4. Deze schema's werden elke 3 weken herhaald gedurende 3 cycli. Patiënten bij wie de ziekte niet verder ontwikkelde, ondergingen chemoradiotherapie (CRT) volgens de institutionele richtlijnen (TPF/CRT). Patiënten in de vergelijkingsarm ontvingen 100 mg/m² cisplatine (P) toegediend als een 30-minuten- tot 3-uur-durende intraveneuze infusie op dag 1, gevolgd door 1000 mg/m² 5-fluorouracil (F) per dag als een continue intraveneuze infusie van dag 1 tot dag 5. Deze schema's werden elke 3 weken herhaald gedurende 3 cycli. Patiënten bij wie de ziekte niet verder ontwikkelde, ondergingen chemoradiotherapie (CRT) volgens de institutionele richtlijnen (PF/CRT).

Patiënten in beide behandelingsarmen ontvingen 7 weken CRT na Inductiechemotherapie met een minimum interval van 3 weken en niet later dan 8 weken na het begin van de laatste cyclus (dag 22 tot dag 56 van de laatste cyclus). Carboplatine (AUC 1,5) werd tijdens de radiotherapie toegediend als een wekelijkse 1-uur-durende intraveneuze infusie tot maximaal 7 doses. Bestraling vond plaats via een megavoltage installatie gebruikmakend van eenmaal daagse fractionering (2 Gy per dag, 5 dagen per week gedurende 7 weken, totale dosis van 70 - 72 Gy). Na beëindiging van de CRT kan op elk moment een operatie plaatsvinden op de primaire plaats en/of nek. Alle patiënten van de docetaxel-arm ontvingen profylactisch antibiotica. Het primaire werkzaamheidseindpunt van dit onderzoek, totale overleving (OS) (logrank test, p= 0,0058), was significant hoger in de docetaxel-arm vergeleken met de PF-arm (mediaan OS: 70,6 versus 30,1 maanden respectievelijk) met een risicoverlaging van de mortaliteit van 30% vergeleken met de PF-arm (risicoratio (HR) = 0,70; 95% betrouwbaarheidsinterval (CI) = 0,54 – 0,90) met een gemiddelde mediane follow-up tijd van 41,9 maanden. Het secundaire eindpunt, PFS, vertoonde een risicoverlaging van de progressie of overlijden van 29% en een 22 maanden verbetering in de mediaan PFS (35,5 maanden voor TPF en 13,1 maanden voor PF). Dit was ook statistisch significant met een HR van 0,71; 95% CI 0,56 – 0,90; logrank test p = 0,004. De resultaten van de werkzaamheid zijn opgesomd in de volgende tabel:

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

Eindpunt	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Mediane totale overleving (maanden) (95% CI)	70,6 (49,0-n.v.t.)	30,1 (20,9-51,5)
Risicoratio (95% CI)	0,70 (0,54-0,90)	
*p-waarde	0,0058	
Mediaan PFS (maanden)	35,5	13,1

(95% CI)	(19,3-n.v.t.)	(10,6 – 20,2)
Risicoratio	0,71	
(95% CI)	(0,56 – 0,90)	
**p-waarde	0,004	
Beste totale respons (CR + PR) op chemotherapie (%)	71,8	64,2
(95% CI)	(65,8-77,2)	(57,9-70,2)
***p-waarde	0,070	
Beste totale respons (CR + PR) op studiebehandeling [chemotherapie +/- chemoradiotherapie] (%)	76,5	71,5
(95%CI)	(70,8-81,5)	(65,5-77,1)
***p-waarde	0,209	

Een risicoratio van minder dan 1 duidt op voordeel van docetaxel + cisplatine + fluoro-uracil

* Onaangepaste logrank test

** Onaangepaste logrank test, niet aangepast voor meerdere vergelijkingen

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

N.v.t. = niet van toepassing

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Taxespira in alle subgroepen van pediatrische patiënten met borstkanker, niet-kleincellige longkanker, prostaatkanker, adenocarcinoom van de maag en hoofd-halskanker, uitgezonderd type II en III minder gedifferentieerde nasofaryngeale carcinomen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetische eigenschappen van docetaxel zijn onderzocht in fase I studies bij kankerpatiënten na toediening van 20-115 mg/m². Het kinetisch profiel van docetaxel is dosisonafhankelijk en consistent met een drie-compartimentenmodel met halfwaardetijden voor de α -, β - en γ -fasen van 4 minuten, 36 minuten respectievelijk 11,1 uur. De late fase wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een relatief langzame efflux van docetaxel uit het perifere compartiment.

Distributie

Na toediening van een dosis van 100 mg/m² als een 1-uurs infuus werd een gemiddelde piekplasmaconcentratie van 3,7 $\mu\text{g/ml}$ bereikt met een corresponderende AUC van 4,6 uur. $\mu\text{g/ml}$. Gemiddelde waarden voor de totale klaring en het steady-state verdelingsvolume waren respectievelijk 21 l/uur/m² en 113 l. Interindividuele variatie in de totale klaring was ongeveer 50%. Docetaxel is voor meer dan 95% gebonden aan plasma-eiwitten.

Eliminatie

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

Speciale patiëntengroepen

Leeftijd en geslacht

Met 577 patiënten uit de fase II studies is een populatie farmacokinetische analyse uitgevoerd. De farmacokinetische parameters zoals geschat door het model, komen zeer goed overeen met die uit de fase I studies. De farmacokinetische eigenschappen van docetaxel werden niet beïnvloed door de leeftijd of het geslacht van de patiënt.

Leverfunctiestoornissen

Bij een klein aantal patiënten (n=23) met vermoedelijke lichte tot matige leverfunctiestoornissen (ALAT en ASAT $\geq$ 1,5 maal de ULN in combinatie met alkalische fosfatase $\geq$ 2,5 maal de ULN) was de totale klaring met gemiddeld 27% verlaagd (zie rubriek 4.2).

Vochtretentie

Docetaxelklaring was niet veranderd bij patiënten met lichte tot matige vochtretentie en er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met ernstige vochtretentie.

Combinatietherapie

Doxorubicine

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

Capecitabine

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

Cisplatine

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

Cisplatine en 5-fluorouracil

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

Prednison en dexamethason

Het effect van prednison op de farmacokinetiek van docetaxel, toegediend met standaard dexamethason premedicatie is bestudeerd in 42 patiënten.

Prednison

Er werd geen effect van prednison op de farmacokinetiek van docetaxel gezien.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De carcinogeniteit van docetaxel is niet bestudeerd.

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

Bijwerkingen op de testis waargenomen in toxiciteitsstudies bij knaagdieren, suggereren dat docetaxel de vruchtbaarheid bij de man kan verminderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 80
Ethanol (watervrij)
Citroenzuur monohydraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

24 maanden

Na opening van de injectieflacon

Elke injectieflacon is voor eenmalig gebruik en dient onmiddellijk na opening gebruikt te worden. Indien de injectieflacon niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden voor gebruik onder verantwoordelijkheid van de bereider.

Na toediening in een infuuszak

Vanuit microbiologisch standpunt dient de reconstitutie/verduunning plaats te vinden volgens gecontroleerde en aseptische condities en dient het geneesmiddel onmiddellijk gebruikt te worden. Indien de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden voor gebruik onder verantwoordelijkheid van de bereider.

Eenmaal toegevoegd aan de infuuszak, zoals aangegeven, is de docetaxel oplossing voor infusie stabiel gedurende 6 uur mits bewaard beneden 25°C. De oplossing dient binnen 6 uur gebruikt te worden (inclusief de 1-uur-durende toediening van de intraveneuze infusie).

Verder zijn de fysische en chemische in-use stabiliteit van de oplossing voor infusie, bereid met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of 5% glucose-oplossingen voor infusie in niet-PVC-zakken of met 5% glucose in glazen flessen aangetoond gedurende 48 uur indien bewaard tussen 2°C en 8°C en gedurende 6 uur indien bewaard beneden 25°C.

Docetaxel oplossing voor infusie is oververzadigd en kan daardoor na enige tijd uitkristalliseren. Wanneer er kristallen verschijnen, mag de oplossing niet meer gebruikt worden en moet weggegooid worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Helder glas (Type I) injectieflacon met een chloorbutylrubberen stop en een aluminium zekering met een flip-off dop.

20 mg/1 ml bevat 1 ml concentraat.

80 mg/4 ml bevat 4 ml concentraat.

120 mg/6 ml bevat 6 ml concentraat.

Verpakkingsgrootte:

Elke doos bevat 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Taxespira is een antineoplastische stof en zoals met andere potentieel toxische stoffen dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer Taxespira wordt gehanteerd en oplossingen worden bereid. Het gebruik van handschoenen wordt aangeraden.

Indien Taxespira concentraat of infusievloeistof in contact met de huid mocht komen, was deze dan onmiddellijk en grondig met zeep en water. Indien Taxespira concentraat in contact met de slijmvliezen mocht komen, was deze dan onmiddellijk en grondig met water.

Bereiding voor de intraveneuze toediening

Bereiding van de infusievloeistof

Gebruik GEEN andere docetaxel geneesmiddelen bestaande uit 2 injectieflacons (concentraat en oplosmiddel) in combinatie met dit geneesmiddel (Taxespira 20 mg/1 ml concentraat voor oplossing voor infusie, die slechts 1 injectieflacon bevat).

Gebruik GEEN andere docetaxel geneesmiddelen bestaande uit 2 injectieflacons (concentraat en oplosmiddel) in combinatie met dit geneesmiddel (Taxespira 80 mg/4 ml concentraat voor oplossing voor infusie, die slechts 1 injectieflacon bevat).

Gebruik GEEN andere docetaxel geneesmiddelen bestaande uit 2 injectieflacons (concentraat en oplosmiddel) in combinatie met dit geneesmiddel (Taxespira 120 mg/6 ml concentraat voor oplossing voor infusie, die slechts 1 injectieflacon bevat).

Taxespira concentraat voor oplossing voor infusie vereist GEEN verdunning met een oplosmiddel vóór gebruik en is gebruiksklaar om toegevoegd te worden aan de infusievloeistof.

Elke injectieflacon is voor eenmalig gebruik en dient onmiddellijk gebruikt te worden.

Indien de injectieflacons in de koelkast bewaard worden, dienen de vereiste aantallen dozen Taxespira concentraat voor oplossing voor infusie uit de koelkast gehaald te worden en 5 minuten vóór gebruik beneden 25°C te laten staan.

Meer dan 1 injectieflacon met Taxespira concentraat voor oplossing voor infusie kan nodig zijn om de vereiste dosis voor de patiënt te verkrijgen. Gebruik gegradueerde injectiespuiten voorzien van een 21G naald om het overeenkomstige volume aan Taxespira concentraat voor oplossing voor infusie aseptisch op te zuigen.

De concentratie docetaxel is 20 mg/1 ml in de Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml en 120 mg/6 ml injectieflacons.

Het benodigde volume Taxespira concentraat voor oplossing voor infusie dient geïnjecteerd te worden door middel van een eenmalige injectie ("one shot") in een 250 ml infuuszak of -fles die een 5% glucose oplossing of 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing bevat.

Wanneer een dosis hoger dan 190 mg docetaxel toegediend moet worden, gebruik dan een groter volume aan infusievloeistof, zodat een concentratie van 0,74 mg/ml docetaxel niet wordt overschreden.

Meng de inhoud van de infuuszak of -fles met infusievloeistof door de zak handmatig te keren.

De infusievloeistof uit de infuuszak moet binnen 6 uur beneden 25°C worden gebruikt, inclusief de 1-uur-durende toediening aan de patiënt.

Zoals met alle parenterale producten moet de Taxespira infusievloeistof vóór gebruik visueel worden gecontroleerd. Oplossingen met een precipitaat mogen niet worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Hospira UK Limited

Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1017/001
EU/1/15/1017/002
EU/1/15/1017/003

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
28 augustus 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ
Verenigd Koninkrijk

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
NL-1316 BN Almere
Nederland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Buitenverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Taxespira 20 mg/1 ml concentraat voor oplossing voor infusie
Docetaxel

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml concentraat bevat 20 mg docetaxel (als docetaxeltrihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: polysorbaat 80, watervrij ethanol, citroenzuurmonohydraat. Zie bijsluiters voor verdere informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentratie voor oplossing voor injectie

Eén injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik

Klaar om toegevoegd te worden aan de infuusoplossing

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

Injectieflacons voor eenmalig gebruik

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

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1017/001 20 mg/1 ml vial x 1 vial

13. BATCHNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

NVT. Dit product wordt uitsluitend toegediend door opgeleide zorgverleners en is daarom vrijgesteld van de vereiste om braille aan te brengen op de verpakkingen.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Taxespira 80 mg/4 ml concentraat voor oplossing voor infusie
Docetaxel

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml concentraat bevat 20 mg docetaxel (als docetaxeltrihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: polysorbaat 80, watervrij ethanol, citroenzuurmonohydraat. Zie bijsluiter voor verdere informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentratie voor oplossing voor injectie
Eén injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik
Klaar om toegevoegd te worden aan de infuusoplossing
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

Injectieflacons voor eenmalig gebruik

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

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1017/002 80 mg/4 ml vial x 1 vial

13. BATCHNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

NVT. Dit product wordt uitsluitend toegediend door opgeleide zorgverleners en is daarom vrijgesteld van de vereiste om braille aan te brengen op de verpakkingen.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Taxespira 120 mg/6 ml concentraat voor oplossing voor infusie
Docetaxel

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml concentraat bevat 20 mg docetaxel (als docetaxeltrihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: polysorbaat 80, watervrij ethanol, citroenzuurmonohydraat. Zie bijsluiter voor verdere informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentratie voor oplossing voor injectie
Eén injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik
Klaar om toegevoegd te worden aan de infuusoplossing
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

Injectieflacons voor eenmalig gebruik

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ Verenigd Koninkrijk

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/15/1017/003 120 mg/6 ml vial x 1 vial

13. BATCHNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot:

14. Algemene indeling voor de aflevering

15. Instructies voor gebruik

16. Informatie in Braille

NVT. Dit product wordt uitsluitend toegediend door opgeleide zorgverleners en is daarom vrijgesteld van de vereiste om braille aan te brengen op de verpakkingen.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket op injectieflacon

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

Taxespira 20 mg/1 ml concentraat voor oplossing voor infusie

Docetaxel

IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

20 mg / 1 ml

(20mg/ml)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket op injectieflacon

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

Taxespira 80 mg/4 ml concentraat voor oplossing voor infusie

Docetaxel

IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

80 mg /4 ml

(20mg/ml)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket op injectieflacon

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

Taxespira 120 mg/6 ml concentraat voor oplossing voor infusie

Docetaxel

IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

120 mg /6 ml

(20mg/ml)

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt
Docetaxel 20 mg/1 ml concentraat voor oplossing voor infusie
Docetaxel 80 mg/4 ml concentraat voor oplossing voor infusie
Docetaxel 120 mg/6 ml concentraat voor oplossing voor infusie
docetaxel

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Taxespira en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Taxespira en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De naam van dit geneesmiddel is Taxespira. De algemene naam is docetaxel. Docetaxel is een stof die wordt verkregen uit de naalden van de taxusboom. Docetaxel behoort tot de groep van middelen tegen kanker genaamd taxoiden.

Taxespira is voorgeschreven door uw arts voor de behandeling van borstkanker of speciale vormen van longkanker (niet-kleincellige longkanker), prostaatkanker, maagkanker of hoofd-halskanker:

- Voor de behandeling van gevorderde borstkanker kan Taxespira alleen of in combinatie met doxorubicine, trastuzumab of capecitabine toegediend worden.
- Voor de behandeling van vroege borstkanker waarbij wel of geen lymfeklieren betrokken zijn, kan Taxespira gebruikt worden in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide.
- Voor de behandeling van longkanker kan Taxespira alleen of in combinatie met cisplatine toegediend worden.
- Voor de behandeling van prostaatkanker wordt Taxespira toegediend in combinatie met prednison of prednisolon.
- Voor de behandeling van uitgezaaide maagkanker wordt Taxespira toegediend in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil.
- Voor de behandeling van hoofd-halskanker wordt Taxespira toegediend in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.3.
- Het aantal witte bloedcellen is te laag.
- U hebt een ernstige leverziekte.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vóór elke behandeling met Taxespira zullen bloedmonsters worden afgenomen om te controleren of u voldoende bloedcellen en voldoende leverfunctie heeft om Taxespira te krijgen. Bij stoornissen van de witte bloedcellen kunt u last krijgen van koorts of infecties.

Vertel het uw arts, ziekenhuisapotheker of verpleegkundige als u gezichtsproblemen heeft. In geval van gezichtsproblemen, in het bijzonder bij wazig zien, moeten uw ogen en gezichtsvermogen onmiddellijk onderzocht worden.

Als u plots problemen met uw longen krijgt of een verergering van bestaande longproblemen (koorts, kortademigheid of hoest), vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts, ziekenhuisapotheker of verpleegkundige. Uw arts kan uw behandeling meteen stopzetten.

U zal worden gevraagd om premedicatie, bestaande uit een oraal corticosteroïd zoals dexamethason, in te nemen één dag voor de toediening van Taxespira en gedurende een of twee dagen volgend op de toediening, zodat sommige ongewenste effecten die na de infusie van Taxespira kunnen optreden, met name allergische reacties en vochtstuwing (zwellen van de handen, voeten, benen of gewichtstoename), worden geminimaliseerd.

Tijdens de behandeling kunt u andere geneesmiddelen voorgeschreven krijgen om het aantal bloedcellen op peil te houden.

Taxespira bevat alcohol. Bespreek met uw arts indien u lijdt aan alcoholverslaving of aan een leverziekte. Zie ook rubriek "Taxespira bevat ethanol (alcohol)" beneden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Taxespira nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift gekregen hebt. Taxespira of het andere geneesmiddel werkt namelijk mogelijk niet meer zo goed als verwacht en u hebt mogelijk een grotere kans op bijwerkingen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Taxespira mag NIET toegediend worden als u zwanger bent, tenzij dat duidelijk door uw arts is voorgeschreven.

U mag niet zwanger worden tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en u moet effectieve voorbehoudsmaatregelen nemen tijdens de behandeling, omdat Taxespira schadelijk kan zijn voor het ongeboren kind. Raakt u zwanger tijdens uw behandeling, informeer uw arts dan onmiddellijk.

U mag geen borstvoeding geven terwijl u met Taxespira behandeld wordt.

Als u een man bent die met Taxespira behandeld wordt, wordt u geadviseerd om geen kind te verwekken tot en met 6 maanden na de behandeling en om advies in te winnen over het bewaren van sperma vóór de behandeling, omdat docetaxel de vruchtbaarheid van de man kan aantasten.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Taxespira bevat ethanol (alcohol)

Dit geneesmiddel bevat 50% vol. ethanol (alcohol), wat neerkomt op maximaal 0,395 g (0,5 ml) per ml, overeenkomend met 10 ml bier of 4 ml wijn per 1 ml injectieflacon, 40 ml bier of 17 ml wijn per 4 ml injectieflacon of 60 ml bier of 25 ml wijn per 6 ml injectieflacon.

Schadelijk voor diegenen die lijden aan alcoholisme.

Daarmee moet rekening gehouden worden bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, bij kinderen en risicogroepen, zoals patiënten met leverziekte of epilepsie.

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan invloed hebben op de werkzaamheid van andere geneesmiddelen.

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan een nadelig effect hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Taxespira zal u worden toegediend door een professionele zorgverlener.

Gebruikelijke dosering

De dosering is afhankelijk van uw gewicht en uw algemene conditie. Uw arts zal uw lichaamsoppervlakte in vierkante meters (m²) berekenen en de dosis bepalen die u moet ontvangen.

Wijze van toediening

Taxespira zal via een infuus in een van uw aderen worden toegediend (intraveneus gebruik). De infusie vindt plaats in het ziekenhuis en duurt ongeveer één uur.

Frequentie van toediening

Gewoonlijk krijgt u uw infusie om de 3 weken.

Uw arts kan de dosis en de frequentie ervan aanpassen, afhankelijk van uw bloedtesten, uw algemene conditie en uw respons op Taxespira. Informeer uw arts in het bijzonder wanneer u last hebt van diarree, zweren in de mond, een verdoofd gevoel of een gevoel van speldenprikken, of koorts, en geef hem/haar de resultaten van uw bloedtesten. Dergelijke informatie zal hem/haar in staat stellen om te beslissen of dosisverlaging nodig is. Als u nog vragen hebt over het gebruik van dit geneesmiddel, raadpleeg dan uw arts of ziekenhuisapotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Uw arts zal die met u bespreken en de mogelijke voor- en nadelen van uw behandeling uitleggen.

Dit zijn de meest frequent gerapporteerde bijwerkingen van Taxespira, alleen toegediend: verlaging van het aantal rode of witte bloedcellen, haaruitval, misselijkheid, braken, zweren in de mond, diarree en vermoeidheid.

De bijwerkingen van Taxespira kunnen ernstiger zijn wanneer Taxespira toegediend wordt in combinatie met andere chemotherapeutische middelen.

Tijdens de infusie in het ziekenhuis kunnen de volgende allergische reacties optreden (bij meer dan 1 op de 10 personen):

- blozen, huidreacties, jeuk
- beklemmend gevoel op de borst, ademhalingsmoeilijkheden
- koorts of rillingen
- rugpijn
- lage bloeddruk

Ernstigere reacties kunnen voorkomen.

Het ziekenhuispersoneel zal uw conditie nauwkeurig controleren tijdens de behandeling. Waarschuw hen onmiddellijk wanneer een van deze klachten optreden.

Tussen infusies met Taxespira in kan het volgende gebeuren en kan de frequentie variëren bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen:

Zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 personen):

- infecties, verlaging van het aantal rode bloedcellen (anemie) of witte bloedcellen (die belangrijk zijn bij het gevecht tegen infecties) en bloedplaatjes (belangrijk voor de bloedstolling)
- koorts: waarschuw in dit geval onmiddellijk uw arts
- allergische reacties, zoals hierboven beschreven
- verlies van eetlust (anorexia)
- slapeloosheid
- een verdoofd gevoel of een gevoel van speldenprikken
- pijn in de gewrichten of spieren
- hoofdpijn
- veranderde smaak
- oogontsteking of verhoogde traanafscheiding
- zwelling veroorzaakt door verstoorde afvoer van lymfevocht
- kortademigheid
- afscheiding uit de neus; keel- en neusontsteking; hoesten
- neusbloedingen
- zweren in de mond
- maagklachten, met inbegrip van misselijkheid, braken, diarree en constipatie
- buikpijn
- spijsverteringsstoornissen

- haaruitval (in de meeste gevallen keert de normale haargroei terug)
- roodheid en zwelling van de handpalmen of voetzolen, waardoor uw huid kan vervellen (dit kan ook optreden op de armen, het gezicht of het lichaam)
- veranderde kleur van uw nagels, die vervolgens kunnen loslaten
- spierpijn, rugpijn of botpijn
- verandering of uitblijven van de menstruatieperiode
- zwelling van de handen, voeten, benen
- vermoeidheid of griepachtige verschijnselen
- gewichtstoename of -verlies

Vaak (bij 1 op de 10 personen):

- orale candidiasis (schimmelinfectie in de mond)
- uitdroging
- duizeligheid
- verstoord gehoorvermogen
- afname van de bloeddruk; onregelmatige of snelle hartslag
- hartfalen
- slokdarmontsteking
- droge mond
- moeilijkheden met of pijn bij slikken
- hemorragie (bloedingen)
- verhoogde leverenzymen (daarom wordt uw bloed regelmatig getest).

Soms (bij 1 op de 100 personen):

- flauwvallen
- huidreacties, flebitis (ontsteking van de aderen) of zwelling op de injectieplaats
- ontsteking van de dikke darm, ontsteking van de dunne darm; perforatie van de darm
- bloedstolsels

Frequentie niet bekend:

- interstitiële longziekte (ontsteking van de longen, wat hoest en ademhalingsmoeilijkheden veroorzaakt. Ontsteking van de longen kan ook optreden wanneer docetaxel gelijktijdig met radiotherapie gebruikt wordt.)
- pneumonie (infectie van de longen)
- longfibrose (littekenvorming en verdikking in de longen met kortademigheid)
- wazig zien door zwelling van het netvlies in het oog (cystoïd macula-oedeem)
- vermindering van het natrium in uw bloed

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik de injectieflacon onmiddellijk na opening. Als de injectieflacon niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaarcondities en de omstandigheden voor gebruik onder verantwoordelijkheid van de bereider.

Vanuit microbiologisch standpunt, moet het oplossen/verdunnen plaatsvinden volgens gecontroleerde en steriele condities.

Gebruik het geneesmiddel onmiddellijk nadat het is toegediend in de infuuszak. Als de infusievloeistof niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaarcondities en de omstandigheden voor gebruik onder verantwoordelijkheid van de bereider en zou normaliter niet langer moeten duren dan 6 uur beneden 25°C, inclusief de 1-uur-durende toediening aan de patiënt.

De fysische en chemische stabiliteit van de oplossing voor infusie, bereid zoals aangegeven, is aangetoond in een niet-PVC-zak gedurende 48 uur indien bewaard tussen 2°C en 8°C.

Docetaxel oplossing voor infusie is oververzadigd en kan daardoor na enige tijd uitkristalliseren. Als er kristallen verschijnen, mag de oplossing niet meer gebruikt worden en moet weggegooid worden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is docetaxel (als docetaxeltrihydraat). Elke ml docetaxel-oplossing bevat 20 mg docetaxel (als docetaxeltrihydraat).

20 mg/1 ml

Eén injectieflacon met 1 ml bevat 20 mg docetaxel.

80 mg/4 ml

Eén injectieflacon met 4 ml bevat 80 mg docetaxel.

120 mg/6 ml

Eén injectieflacon met 6 ml bevat 120 mg docetaxel.

- De andere stoffen in dit middel zijn polysorbaat 80, ethanol (watervrij) en citroenzuurmonohydraat.

Hoe ziet Taxespira eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Taxespira 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie is een lichtgele tot bruingele oplossing geleverd in glazen injectieflacons.

Injectieflacons die 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml en 120 mg/6 ml bevatten zijn verkrijgbaar in verpakkingen met één injectieflacon.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

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

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ Verenigd Koninkrijk

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

AT / DE

Hospira Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 89 43 77 77 0

BE / LX / NL

Hospira Benelux bvba
Tél/Tel: + 32 3 231 90 09

BG / CZ / EE / EL / HU / IE / LT / LV / MT / PL / RO / SI / SK / UK

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1926 820820

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Tel: 24656165

DK / FI / IS / NO / SE

Hospira Nordic AB
Tel: + 46 (0) 8 672 85 00

ES

Hospira Productos Farmacéuticos y Hospitalarios
S.L.
Tel: + 34 914847100

FR

Hospira France
Tél: + 33 (0) 1 40 83 82 00

IT

Hospira Italia Srl
Tel: + 39 0812405912

PT

Hospira Portugal Lda
Tel: + 351 214857434

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

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

BEREIDINGSGIDS VOOR GEBRUIK MET TAXESPIRA 20 mg/ml CONCENTRAAT VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE

Het is belangrijk dat u de volledige inhoud van deze procedure leest vóór de bereiding van Taxespira oplossing voor infusie.

Aanbevelingen voor veilig gebruik

Docetaxel is een antineoplastisch middel. Net zoals bij andere potentieel toxische verbindingen is voorzichtigheid geboden wanneer oplossingen met dit middel gebruikt en bereid worden. Het gebruik van handschoenen wordt aanbevolen.

Komt Taxespira concentraat of oplossing voor infusie in contact met de huid, spoel dan onmiddellijk en grondig met water en zeep. Komt het product in contact met slijmvliezen, spoel dan onmiddellijk en grondig met water.

Voorbereiding van de intraveneuze toediening

Bereiding van de infusievloeistof

Gebruik GEEN andere geneesmiddelen met docetaxel die bestaan uit 2 injectieflacons (concentraat en oplosmiddel) in combinatie met dit geneesmiddel (Taxespira 20 mg/1 ml concentraat voor oplossing voor infusie, dat slechts 1 injectieflacon bevat).

Gebruik GEEN andere geneesmiddelen met docetaxel die bestaan uit 2 injectieflacons (concentraat en oplosmiddel) in combinatie met dit geneesmiddel (Taxespira 80 mg/4 ml concentraat voor oplossing voor infusie, dat slechts 1 injectieflacon bevat).

Gebruik GEEN andere geneesmiddelen met docetaxel die bestaan uit 2 injectieflacons (concentraat en oplosmiddel) in combinatie met dit geneesmiddel (Taxespira 120 mg/6 ml concentraat voor oplossing voor infusie, dat slechts 1 injectieflacon bevat).

Voor Taxespira concentraat voor oplossing voor infusie is GEEN voorafgaande verdunning met een oplosmiddel nodig. Het product kan meteen toegevoegd worden aan de infusieoplossing.

- Elke injectieflacon is bestemd voor eenmalig gebruik en moet onmiddellijk na opening gebruikt worden. Als dat niet gebeurt, vallen de bewaartijden en -condities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Mogelijk is meer dan één injectieflacon concentraat voor oplossing voor infusie nodig om de vereiste dosis voor de patiënt te verkrijgen. Voor een dosis van 140 mg docetaxel is bijvoorbeeld 7 ml docetaxel concentraat voor oplossing nodig.
- Gebruik gegradueerde injectiespuiten voorzien van een 21G naald om het overeenkomstige volume aan concentraat voor oplossing voor infusie aseptisch op te zuigen.

In een injectieflacon Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml en 120 mg/6 ml bedraagt de concentratie docetaxel 20 mg/ml.

- Injecteer de nodige dosis (in mg) via een enkelvoudige injectie (één toediening) in een niet-PVC infuuszak van 250 ml die ofwel een 5% glucoseoplossing of 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor infusie bevat of met 5% glucose oplossing in een glazen fles. Als een dosis van

meer dan 190 mg docetaxel vereist is, gebruik dan een groter volume aan infusievloeistof, zodat een concentratie van 0,74 mg/ml docetaxel niet overschreden wordt.

- Meng de inhoud van de infusiezak of -fles door de zak handmatig te keren.
- Vanuit microbiologisch standpunt moet de reconstitutie/verduunning plaatsvinden in gecontroleerde en aseptische condities en moet de infusieoplossing onmiddellijk gebruikt worden. Als dat niet gebeurt, vallen de bewaartijden en -condities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Eenmaal zoals aangegeven toegevoegd aan de infuuszak, is de docetaxel oplossing voor infusie gedurende 6 uur stabiel als ze bewaard wordt beneden 25°C. De oplossing moet binnen 6 uur gebruikt worden (inclusief de intraveneuze toediening, die één uur duurt).

Verder zijn de fysische en chemische stabiliteit tijdens gebruik van de oplossing voor infusie, bereid zoals aangegeven, aangetoond in een niet-pvc-zak of fles gedurende 48 uur, als ze bewaard wordt tussen 2°C en 8°C, en gedurende 6 uur als ze bewaard worden beneden 25°C.

Docetaxel oplossing voor infusie is oververzadigd en kan daardoor na enige tijd uitkristalliseren.

Wanneer er kristallen verschijnen, mag de oplossing niet meer gebruikt worden en moet ze weggegooid worden.

- Zoals met alle parenterale producten moet de infusieoplossing vóór gebruik visueel gecontroleerd worden. Oplossingen met een precipitaat mogen niet gebruikt worden.

Afval

Alle materialen die bij de verduunning en toediening gebruikt zijn, moeten volgens standaardvoorschriften vernietigd worden. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc. Deze maatregelen zullen helpen het milieu te beschermen.