

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Docetaxel Teva Pharma 20 mg, concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik van Docetaxel Teva Pharma concentraat bevat 20 mg docetaxel (watervrij). Elke ml concentraat bevat 27,73 mg docetaxel.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke injectieflacon concentraat bevat 25,1% (g/g) watervrij ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.

Het concentraat is een heldere, viskeuze, geel tot bruingele oplossing.

Het oplosmiddel is een kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mammacarcinoom

Docetaxel Teva Pharma monotherapie is bestemd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd mammacarcinoom, nadat chemotherapie heeft gefaald. Voorafgaande chemotherapie dient een anthracycline of een alkylerende stof te hebben bevat.

Niet-kleincellig longcarcinoom

Docetaxel Teva Pharma is bestemd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, nadat voorafgaande chemotherapie heeft gefaald.

Docetaxel Teva Pharma in combinatie met cisplatine is bestemd voor de behandeling van patiënten met inoperabel, lokaal gevorderd of gemetastaseerde niet-kleincellig longcarcinoom, bij patiënten die voor deze aandoening niet eerder chemotherapie hebben ontvangen.

Prostaatacarcinoom

Docetaxel Teva Pharma in combinatie met prednison of prednisolon is bestemd voor de behandeling van patiënten met hormoonrefractair gemetastaseerd prostaatacarcinoom.

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 supervisie van een arts die gekwalificeerd is voor de toepassing van chemotherapie bij carcinoom (zie rubriek 6.6).

Aanbevolen dosering

Voor mamma- en niet-kleincellig longcarcinoom 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 voorafgaand aan de behandeling met docetaxel, tenzij gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.4). G-CSF kan profylactisch gegeven worden om de kans op hematologische toxiciteit te verkleinen.

Voor prostaatcarcinoom is gezien het gelijktijdige 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.

Mammacarcinoom

Voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd mammacarcinoom, de aanbevolen dosering van docetaxel is 100 mg/m² bij monotherapie.

Niet-kleincellig longcarcinoom

Bij chemotherapie-naïeve patiënten die worden behandeld voor niet-kleincellig longcarcinoom, is de aanbevolen dosis 75 mg/m² docetaxel, direct gevolgd door 75 mg/m² cisplatine gedurende 30-60 minuten. Voor behandeling nadat eerdere cisplatine bevattende chemotherapie heeft gefaald, is de aanbevolen dosis 75 mg/m² als monotherapie.

Prostaatcarcinoom

De aanbevolen dosis docetaxel is 75 mg/m². Prednison of prednisolon 2 maal daags 5 mg oraal wordt continu toegediend (zie rubriek 5.1).

Doseringsaanpassingen tijdens de behandeling

Algemeen

Docetaxel dient te worden toegediend indien het neutrofielenaantal ≥ 1500 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.

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 plaatje telling gedurende de duur van de therapie onder de 25.000 cellen/mm³ blijft, of bij patiënten die een febriele neutropenie ontwikkelen, of bij patiënten met ernstige niet-hematologische toxiciteit, dient de dosering docetaxel bij volgende behandelingen verlaagd te worden tot 65 mg/m². Voor aanpassingen van de cisplatine dosering, zie de desbetreffende Samenvatting van de Productkenmerken.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Op basis van farmacokinetische gegevens van docetaxel bij 100 mg/m² als monotherapie is bij patiënten met zowel transaminasen (ALT en/of AST) 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 rubrieken 4.4 en 5.2). Bij patiënten met serumbilirubine $> \text{ULN}$ en/of ALT en AST $> 3,5$ 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.

Pediartische populatie

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

Er is geen relevante toepassing van Docetaxel Teva Pharma bij pediatrische patiënten voor de indicaties mammacarcinoom, niet-kleincellig longcarcinoom en prostaatacarcinoom.

Ouderen

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1.

Docetaxel dient niet te worden gebruikt bij patiënten die bij aanvang van de therapie een neutrofielenaantal van < 1500 cellen/mm³ hebben.

Docetaxel dient niet gebruikt te worden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, omdat er geen gegevens beschikbaar zijn (zie rubrieken 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 mamma- en niet-kleincellig longcarcinoom kan premedicatie bestaande uit een oraal corticosteroid zoals dexamethason 16 mg per dag (bijv. tweemaal daags 8 mg) gedurende 3 dagen, vanaf één dag voor de docetaxeltoediening, tenzij gecontra-indiceerd, de incidentie en ernst van vochtretentie alsmede de ernst van de overgevoelighedsreacties verminderen. Voor prostaatacarcinoom bestaat de premedicatie uit oraal dexamethason 8 mg, 12 uur, 3 uur en 1 uur voorafgaand aan de toediening van docetaxel (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 ≥ 1500 cellen/mm³ (zie rubriek 4.2).

Indien 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 febrile 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 (febrile 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 febrile 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 mammacarcinoom 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 flushing 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 ernstige overgevoelighedsreacties zijn opgetreden, 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/m^2 docetaxel monotherapie met serum-transaminasenspiegels (ALT en/of AST) 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 gastro-intestinale 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/m^2 en LFT's dienen te worden bepaald bij aanvang en voor elke cyclus (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met serumbilirubine $> \text{ULN}$ en/of ALT en AST $> 3,5$ 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 ALT en/of AST $> 1,5 \times \text{ULN}$ geassocieerd met alkalische fosfatase $> 2,5 \times \text{ULN}$ en bilirubine $> 1 \times \text{ULN}$; 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.

Centrale 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 kandidaten zijn voor behandeling met docetaxel in combinatie met trastuzumab, dient 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 tenminste 6 maanden na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.6).

Aanvullende waarschuwingen voor gebruik in adjuvante behandeling van mammacarcinoom

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).

Gastro-intestinale reacties

Symptomen zoals beginnende abdominale pijn en gevoeligheid, koorts, diarree, met of zonder neutropenie kunnen vroege symptomen zijn van ernstige gastro-intestinale 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 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 (zie rubriek 5.1).

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij 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 prostaatacarcinoom onderzoek, waren 209 patiënten 65 jaar of ouder en waren 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 meer dan 10% hoger in vergelijking met jongere patiënten. De incidentie van gerelateerde koorts, diarree, anorexie en perifeer oedeem bij patiënten ouder dan 75 jaar was meer 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 maagcarcinoomstudie, 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.

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, terfenadine, ketoconazol, erythromycine en troleandomycine. In verband hiermee is voorzichtigheid geboden bij patiënten die gelijktijdig met deze geneesmiddelen behandeld worden aangezien de kans op een significante interactie bestaat.

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 erythromycine, 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 door gelijktijdige toediening. Beperkte gegevens 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.

De farmacokinetiek van docetaxel in de aanwezigheid van prednison is bestudeerd bij patiënten met gemetastaseerd prostaatacarcinoom. 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.

Klinische gevallen consistent met een toename van de toxiciteit van docetaxel werden gemeld wanneer het werd gebruikt in combinatie met ritonavir. Het mechanisme dat aan de basis ligt van deze interactie, is een remming van CYP3A4, het belangrijkste iso-enzym dat betrokken is bij het metabolisme van docetaxel door ritonavir. Overweeg, op basis van een extrapolatie van een

farmacokinetische studie met ketoconazol bij 7 patiënten, een dosisverlaging van 50% van docetaxel bij patiënten die gelijktijdig een sterke CYP3A4-remmer nodig hebben zoals azoolantimycotica, ritonavir en sommige macroliden (claritromycine, telitromycine).

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 strikt geïndiceerd.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd bij wie docetaxel wordt toegediend moet worden geadviseerd niet zwanger te worden en direct de behandelend arts te waarschuwen indien dit toch gebeurt.

Borstvoeding:

Docetaxel is een lipofiele stof maar het is niet bekend of het bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom dient, gezien de kans op bijwerkingen bij zuigelingen, geen borstvoeding te worden gegeven gedurende de behandeling met docetaxel.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Tijdens de behandeling moet een effectieve anticonceptiemethode gebruikt worden.

Vruchtbaarheid

In preklinische 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 behandeling gerelateerde 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 behandeling gerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven).
- 300 patiënten met adenocarcinoma 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 behandeling gerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven)
- 174 en 251 hoofd-halscarcinoompatiënten die docetaxel kregen in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil (klinisch relevante behandeling gerelateerde 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) en 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 $< 1/1.000$), 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/ mm^3) 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 chemotherapeutica wordt gegeven.

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

Voor de combinatie met capecitabine, de meest voorkomende aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen ($\geq 5\%$) gemeld in een fase III onderzoek bij mammacarcinoompatiënten, bij wie de behandeling met een anthracyclinederivaat 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 flush, rash met of zonder pruritus, pijn op de borst, rugpijn, dyspneu en door geneesmiddel geïnduceerde 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-voet syndroom), maar ook op de armen, gezicht of borstkas, en zijn vaak in verband gebracht 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 gegeneraliseerd 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 Docetaxel 100 mg/m² single agent

MedDRA systeem orgaan klassen	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-aandoening en	Neutropenie (G4: 76,4%); Anemie (G3/4: 8,9%); Febriele neutropenie	Trombocytopenie (G4: 0,2%)	
Immuunsysteem-aandoeningen	Hypersensitiviteit (G3/4: 5,3%)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia		
Zenuwstelsel-aandoeningen	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%); Gastro-intestinale hemorragie (ernstig 0,3%)	Oesofagitis (ernstig: 0,4%)
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia; Huidreactie (G3/4: 5,9%); Nagelaandoeningen (ernstig 2,6%)		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie (ernstig 1,4%)	Artralgie	

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen ≥
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 alkaline fosfatase (< 4%); Verhoogd G3/4 AST (< 3%); Verhoogd G3/4 ALT (< 2%)	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen voor mammacarcinoom voor Docetaxel 100 mg/m² single agent

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 einde 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 borstkanker voor Docetaxel 75 mg/m² single agent

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties (G3/4: 5%)	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G4: 54,2%); Anemie (G3/4: 10,8%); Trombocytopenie (G4: 1,7%)	Febriële neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen		Hypersensitiviteit (niet ernstig)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia	
Zenuwstelselaandoeningen	Perifeer sensorische neuropathie (G3/4: 0,8%)	Perifeer motorische neuropathie (G3/4: 2,5%)

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Hartaandoeningen		Aritmie (niet ernstig)
Bloedvataandoeningen		Hypotensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	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	Astenie (ernstig 12,4%); Vochtretentie (ernstig 0,8%); Pijn	
Onderzoeken		Verhoogd G3/4 bloed bilirubine (< 2%)

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

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 7,8%)		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie (G4: 91,7%); Anemie (G3/4: 9,4%); Febriele neutropenie; Trombocytopenie (G4: 0,8%)		
Immuunsysteem-aandoeningen		Hypersensitiviteit (G3/4: 1,2%)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexia	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Perifeer sensorische neuropathie (G3: 0,4%)	Perifeer motorische neuropathie (G3/4: 0,4%)	
Hartaandoeningen		Hartfalen; Aritmie (niet ernstig)	
Bloedvataandoeningen			Hypotensie
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 5%); Stomatitis (G3/4: 7,8%); Diarree (G3/4: 6,2%); Braken (G3/4: 5%); Constipatie		

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Huid- en onderhuid-aandoeningen	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 alkaline fosfatase (< 2,5%)	Verhoogd G3/4 AST (< 1%); Verhoogd G3/4 ALT (< 1%)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Getabelleerde lijst van bijwerkingen bij borstkanker voor Docetaxel 75 mg/m² in combinatie met cisplatine

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4 5,7%)		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie (G4: 51,5%); Anemie (G3/4: 6,9%); Trombocytopenie (G4:0,5%)	Febriele neutropenie	
Immuunsysteem-aandoeningen	Hypersensitiviteit (G3/4: 2,5%)		
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Anorexia		
Zenuwstelsel-aandoeningen	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 onderhuid-aandoeningen	Alopecia; Nagelaandoeningen (ernstig 0,7%); Huidreactie (G3/4: 0,2%)		
Skeletspierstelsel-en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie (ernstig 0,5%)		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	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 ALT (1,3%)	Verhoogd G3/4 AST (0,5%); Verhoogd G3/4 bloed alkaline fosfatase (0,3%)

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

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	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; Hypoesthesie	
Oogaandoeningen	Toegenomen traanafscheiding; Conjunctivitis	
Hartaandoeningen		Hartfalen
Bloedvataandoeningen	Lymfeedeem	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis; Pijn in strottenhoofd/keel; Neus/keelontsteking; Dyspneu; Hoesten; Rinorroe	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid; Diarree; Braken; Constipatie; Stomatitis; Dyspepsie; Buikpijn	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Erytheem; Rash; Nagelaandoeningen	
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	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 voor mammacarcinoom voor Docetaxel 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 groep had 64% van de patiënten eerder anthracycline als adjuvante therapie gekregen t.o.v. 55% in de docetaxel -groep

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 alleen een dosering van 100 mg/m² docetaxel resulteert in neutropenie in 97% van de patiënten, 76% graad 4 gebaseerd op een dieptepunt van de bloedaantallen. De incidentie van febriele neutropenie/ neutropene sepsis was eveneens

verhoogd bij patiënten die trastuzumab en docetaxel kregen (23% versus 17% bij patiënten behandeld met enkel docetaxel).

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

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeervaa voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen		Orale candidiasis (G3/4: < 1%)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	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%); Perifeer neuropathie
Oogaandoeningen	Toegenomen traanafscheiding	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Faryngolaryngeale pijn (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-voet syndroom (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	Astenie (G3/4: 3%); Pyrexie (G3/4: 1%); Moeheid/zwakte (G3/4: 5%); Perifeer oedeem (G3/4: 1%)	Lethargie; Pijn
Onderzoeken		Gewichtsverlies; Verhoogd G3/4 bloed bilirubine (9%)

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

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeervaa voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 3,3%)	

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	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%)
Maagdarmstelselaandoeningen	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 bindweefselstoornissen		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 docetaxel 75 mg/m² in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide bij patiënten met klierpositief (TAX 316) en kliernegatief (GEICAM 9805) borstcarcinoom – gepoolde gegevens

MedDRA systeem orgaan klassen	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 lymfestelselaandoeningen	Anemie (G3/4: 3%); Neutropenie (G3/4: 59,2%); Trombocytopenie (G3/4: 1,6%); Febriele neutropenie (G3/4: n.v.t)		
Immuunsysteem-aandoeningen		Hypersensitiviteit (G3/4: 0,6%)	

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Zenuwstelsel-aandoeningen	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%)	Stoornis in de 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%)	Lymfe-oedeem (G3/4: 0%)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoesten (G3/4: 0%)	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	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 onderhuidsaandoeningen	Alopecia (G3/4: <0,1%); Huidaandoening (G3/4: 0,6%); Nagelaandoeningen (G3/4: 0,4%)		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	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%); Pyrexie (G3/4: n.v.t.); Perifeer oedeem (G3/4: 0,2%)		

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Onderzoeken		Gewichtstoename G3/4: 0%); Gewichtsafname (G3/4: 0,2%)	

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

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 (3,5%) in de TAC-arm en 17 patiënten (2,3%) 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.

Huid- en onderhuidaandoeningen

In de TAX316-studie bleef bij 687 TAC-patiënten en 645 FAC-patiënten alopecia aanhouden in de follow-up periode na het einde van de chemotherapie. Op het einde van de follow-up periode bleef alopecia aanhouden bij 29 TAC-patiënten (4,2%) en 16 FAC-patiënten (2,4%).

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.

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 met lymfoedeem aan het einde van de chemotherapie.

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.

Bij de mediane follow-up periode van 77 maanden trad acute leukemie op bij 1 van 532 (0,2%) patiënten die docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide ontvingen in de GEICAM 9805 studie. Er werden geen gevallen gerapporteerd bij patiënten die fluoro-uracil, doxorubicine en cyclofosfamide ontvingen. 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 Docetaxel 75 mg/m² in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Neutropene infectie; Infectie (G3/4: 11,7%)	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	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	Diarrée (G3/4: 19,7%); Misselijkheid (G3/4: 16%); Stomatitis (G3/4: 23,7%); Braken (G3/4: 14,3%)	Constipatie (G3/4: 1,0 %); Gastro-intestinale pijn (G3/4: 1,0%); Oesofagitis/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 Docetaxel 75 mg/m² in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Febriele 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). Febriele neutropenie and neutropenische 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-halscarcinoom voor Docetaxel 75 mg/m² in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil voor hoofd-halscarcinoom

- Inductiechemotherapie gevolgd door radiotherapie (TAX 323)

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 6,3%); Neutropene infectie		
Neoplasma's, 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%)	Febriele neutropenie	
Immuunsysteem-aandoeningen		Hypersensitiviteit (niet ernstig)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Dysgeusie/Parosmie; Perifeer sensorische neuropathie (G3/4: 0,6%)	Duizeligheid	
Oogaandoeningen		Toegenomen traanafscheiding; Conjunctivitis	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Veranderd gehoorvermogen	
Hartaandoeningen		Myocard-ischemie (G3/4: 1,7%);	Aritmie (G3/4: 0,6%)
Bloedvataandoeningen		Veneuze aandoeningen (G3/4: 0,6%)	

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 0,6%); Stomatitis (G3/4: 4,0%); Diarree (G3/4: 2,9%); Braken (G3/4: 0,6%)	Constipatie; Oesofagitis/dysfagie/odynofagie (G3/4: 0,6%); Buikpijn; Dyspepsie; Gastro-intestinale bloedingen (G3/4: 0,6%)	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Rash pruritus; Droge huid; Afschilfering van de huid (G3/4: 0,6%)	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoening en		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 orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 3,6%);	Neutropene infectie	
Neoplasmata, 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		
Immuunsysteem-aandoeningen			Hypersensitiviteit
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 12,0%)		

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Zenuwstelsel-aandoeningen	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	Veranderd gehoorvermogen (G3/4: 1,2%)		
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 2,0%)	Myocard-ischemie
Bloedvataandoeningen			Veneuze aandoeningen
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 13,9%); Stomatitis (G3/4: 20,7%); Braken (G3/4: 8,4%); Diarree (G3/4: 6,8%); Oesofagitis/dysfagie/odynofagie (G3/4: 12,0%); Constipatie (G3/4: 0,4%)	Dyspepsie (G3/4: 0,8%); Buikpijn (G3/4: 1,2%); Gastro-intestinale bloedingen (G3/4: 0,4%)	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia (G3/4: 4,0%); Rash pruritus	Droge huid; Afschilfering	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Myalgie (G3/4: 0,4%)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Lethargie (G3/4: 4%); 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)

Gevallen van acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom zijn gerapporteerd wanneer docetaxel gebruikt wordt in combinatie met andere chemotherapeutica en/of radiotherapie

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Beenmerg suppressie en andere hematologische bijwerkingen zijn gemeld. Gemetastaseerde intravasculaire coagulatie (DIC), 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 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, gehooraandoeningen en/of gehoorverlies gerapporteerd.

Hartaandoeningen

Bij uitzondering 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, pulmonale fibrose en respiratoir falen, soms fataal zijn zelden gemeld. Zelden zijn gevallen van radiatie pneumonitis gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig radiotherapie ondergaan.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zelden optredende dehydratie als gevolg van gastro-intestinale verschijnselen, maagdarmp perforatie, ischemische 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 aanhoudende alopecia zijn gemeld.

Nier en urinewegaandoeningen

Nierinsufficiëntie en nierfalen zijn gemeld. In ongeveer 20% van deze gevallen waren er geen risicofactoren voor acuut nierfalen samengaan met nefrotoxische geneesmiddelen en maagdarmsstoornissen.

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

Gevalen 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. Indien 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: L01CD 02

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 muizen en humane tumorcellijnen en tegen gekloneerde cellen van chirurgisch pas verwijderde humane tumoren. 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 onafhankelijk van de infusieduur en heeft docetaxel een breed spectrum van experimentele antitumoractiviteit tegen geïnfiltrateerde murine en getransplanteerde humane tumoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Borstkanker

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

Bij patiënten, bij wie alkyliserende 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 decompensatio cordis).

Bij patiënten, bij wie anthracyclinetherapie 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 onderzoeken was het veiligheidsprofiel van docetaxel consistent met het profiel dat werd verkregen uit fase II onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Een open label, multicenter, gerandomiseerde fase III onderzoek werd uitgevoerd om docetaxel monotherapie en paclitaxel te vergelijken in de behandeling van gevorderde mammacarcinoom bij patiënten waarbij de vorige behandeling een anthracycline dient te hebben bevat. In totaal 449 patiënten werden 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, de totale respons percentage (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%).

Niet-kleincellig longcarcinoom

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

Docetaxel in combinatie met platina bevattende middelen in chemotherapeutica naïeve patiënten

In een fase III onderzoek werden 1218 patiënten met inoperabel fase IIIB of IV niet kleincellig longcarcinoom, met KPS van 70% of hoger en die niet eerder chemotherapie hiervoor ontvingen, gerandomiseerd naar 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 naar docetaxel 75 mg/m² als 1-uurs infuus in combinatie met carboplatin (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 groepen van het onderzoek 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	hazard ratio: 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	hazard ratio: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Totaal respons percentage (%):	31,6	24,5	Vershil in behandeling: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

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

Secundaire eindpunten waren o.a. verandering van pijn, meting van kwaliteit van leven door EuroQoL5D, 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.

Prostaatkarcinoom

De veiligheid en werkzaamheid van docetaxel in combinatie met prednison of prednisolon bij patiënten met hormoon ongevoelig gemetastaseerd prostaatkarcinoom werden bestudeerd in een gerandomiseerde multicenter fase III onderzoek. Een totaal van 1006 patiënten met KPS $\geq$ 60 werd 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 wekelijkse docetaxel groep was niet significant ten opzichte van de mitoxantron controle - groep. Eindpunten betreffende werkzaamheid van de docetaxel -groep en versus de controle groep zijn samengevat weergegeven in de onderstaande tabel:

Eindpunten	Docetaxel elke 3 weken	Docetaxel wekelijks	Mitoxantron elke 3 weken
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	--

Eindpunten	Docetaxel elke 3 weken	Docetaxel wekelijks	Mitoxantron elke 3 weken
Aantal patiënten	291	282	300
PSA** response 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 response 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 response 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 wekelijkse schema, kan het zijn dat bepaalde patiënten voordeel zouden hebben bij een wekelijks doseringsschema.

Er werd geen statistisch verschil gezien tussen de behandelgroepen in de globale score van kwaliteit van leven.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetische eigenschappen van docetaxel zijn onderzocht in fase I onderzoeken 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 μ g/ml bereikt met een corresponderende AUC van 4,6 uur. μ g/ml. Gemiddelde waarden voor de totale klaring en het steady-state verdelingsvolume waren 21 l/uur/m² respectievelijk 113 l. Interindividuele variatie in de totale klaring was ongeveer 50%. Docetaxel is voor meer dan 95% gebonden aan plasma-eiwitten.

Eliminatie

Een onderzoek 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 tertbutylestergroep. 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 populaties

Leeftijd en geslacht

Met 577 patiënten uit de fase II onderzoeken is een populatie farmacokinetische analyse uitgevoerd. De farmacokinetische parameters zoals geschat door het model, komen zeer goed overeen met die uit de fase I onderzoeken. 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 (ALT en AST >1,5 maal de ULN in combinatie met alkalische fosfatase >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 werd niet beïnvloed door gelijktijdige toediening.

Capecitabine

Fase I onderzoeken, 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 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 bij 12 patiënten met solide tumoren had geen invloed op de farmacokinetiek van elk individueel geneesmiddel.

Prednison en dexametason

Het effect van prednison op de farmacokinetiek van docetaxel, toegediend met standaard dexametason premedicatie is bestudeerd bij 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

Concentraat

Polysorbaat 80.

Ethanol, watervrij.

Oplosmiddel

Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

- 18 maanden.
- Premix-oplossing: de chemische en fysische stabiliteit is aangetoond tijdens bewaring gedurende 8 uur bij 2°C tot 8°C of bij kamertemperatuur (beneden 25°C). Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en condities voorafgaande aan de toediening, en deze mogen gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.
- Infuus-oplossing: de chemische en fysische stabiliteit is aangetoond tijdens bewaring gedurende 4 uur bij kamertemperatuur (beneden 25°C). Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en condities voorafgaande aan de toediening, en deze mogen gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke doos bevat:

- één injectieflacon met concentraat en
- één injectieflacon met oplosmiddel
- Docetaxel Teva Pharma 20 mg injectieflacon
6 ml heldere glazen type I injectieflacon met een broombutylrubber stop en een trekstop.

Deze injectieflacon bevat 0,72 ml van een 27,73 mg/ml oplossing van docetaxel in polysorbaat 80 (afvulvolume: 24,4 mg/0,88 ml). Dit afvulvolume is vastgesteld tijdens de ontwikkeling van docetaxel om te compenseren voor vloeistofverlies als gevolg van schuimen, adhesie aan de wand van de injectieflacon en "dood-volume" tijdens bereiding van de premix. Deze overmaat zorgt ervoor dat er een minimaal beschikbaar premix volume van 2 ml is met 10 mg/ml docetaxel na verdunnen met de volledige inhoud van de bijbehorende injectieflacon met

oplosmiddel voor docetaxel, hetgeen overeenkomt met de gedeclareerde hoeveelheid van 20 mg per injectieflacon.

Oplosmiddel voor Docetaxel Teva Pharma 20 mg injectieflacon

6 ml heldere glazen type I injectieflacon met een broombutylrubber stop en een trekstop.

Het oplosmiddel voor de injectieflacon bevat 1,28 ml water voor injecties (afvulvolume: 1,71 ml). De toevoeging van de gehele inhoud van de injectieflacon met oplosmiddel aan de inhoud van Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentraat voor oplossing voor infusie levert een premix concentratie van 10 mg/ml docetaxel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Indien Docetaxel Teva- Pharma concentraat, premix-oplossing of infusievloeistof in contact met de huid mochten komen, was deze dan onmiddellijk en grondig met zeep en water. Indien Docetaxel Teva Pharma- concentraat, premix-oplossing of infusievloeistof in contact met slijmvlies mochten komen, was deze dan onmiddellijk en grondig met water.

Bereiding voor de intraveneuze toediening

a) Bereiding van de Docetaxel Teva Pharma premix-oplossing (10 mg docetaxel/ml)

Indien de injectieflacons in de koelkast worden bewaard, laat dan het benodigde aantal doosjes Docetaxel Teva Pharma gedurende 5 minuten bij kamertemperatuur (beneden 25°C) staan.

Gebruik een injectiespuit waarop een naald geplaatst is en zuig de volledige hoeveelheid oplosmiddel voor Docetaxel Teva Pharma aseptisch op door de injectieflacon gedeeltelijk te keren.

Injecteer de volledige inhoud van de injectiespuit in de corresponderende Docetaxel Teva Pharma injectieflacon.

Verwijder de injectiespuit en naald en zwenk de injectieflacon met de hand gedurende 45 seconden. Niet schudden

Laat de injectieflacon met premix-oplossing gedurende 5 minuten bij kamertemperatuur (beneden 25°C) staan en controleer vervolgens of de oplossing helder en homogeen is (schuimvorming is normaal, zelfs na 5 minuten, vanwege de aanwezigheid van polysorbaat 80 in de formulering).

De premix-oplossing bevat 10 mg/ml docetaxel en dient onmiddellijk na de bereiding te worden gebruikt; de chemische en fysische stabiliteit van de premix-oplossing is echter aangetoond tijdens bewaring gedurende 8 uur bij 2°C tot 8°C of bij kamertemperatuur (beneden 25°C).

b) Bereiding van de infusievloeistof

Meer dan 1 injectieflacon met premix-oplossing kan nodig zijn om de vereiste dosis voor de patiënt te verkrijgen. Gebruik, op basis van de vereiste dosis voor de patiënt uitgedrukt in milligram, geïndividueerde injectiespuiten om het overeenkomstige volume aan premix-oplossing die 10 mg/ml docetaxel bevat uit het benodigde aantal injectieflacons met premix-oplossing aseptisch op te zuigen. Bijvoorbeeld, een dosis van 140 mg docetaxel zou 14 ml docetaxel premix-oplossing vereisen.

Injecteer het benodigde volume aan premix-oplossing in een niet/PVC infusiezak met 250 ml infusievloeistof die een 5% glucose oplossing of 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor infusie bevat.

Wanneer een dosis hoger dan 200 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 infusiezak of -fles met infusievloeistof door de zak handmatig te keren.

De Docetaxel Teva Pharma infusievloeistof moet binnen 4 uur worden gebruikt en moet aseptisch worden toegediend als een 1-uurs infuus bij kamertemperatuur (beneden 25°C) en normaal licht.

Zoals met alle parenterale producten moet de Docetaxel Teva Pharma premix-oplossing en 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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

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

EU/1/10/662/001

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

21 Oktober 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Docetaxel Teva Pharma 80 mg, concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik van Docetaxel Teva Pharma concentraat bevat 80 mg docetaxel (watervrij). Elke ml concentraat bevat 27,73 mg docetaxel.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke injectieflacon oplosmiddel bevat 25,1% (g/g) watervrij ethanol in water voor injectie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.

Het concentraat is een heldere, viskeuze, geel tot bruingele oplossing.

Het oplosmiddel is een kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mammacarcinoom

Docetaxel Teva Pharma monotherapie is bestemd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerd mammacarcinoom, nadat chemotherapie heeft gefaald. Voorafgaande chemotherapie dient een anthracycline of een alkylerende stof te hebben bevat.

Niet-kleincellig longcarcinoom

Docetaxel Teva is Pharma bestemd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, nadat voorafgaande chemotherapie heeft gefaald.

Docetaxel Teva Pharma in combinatie met cisplatine is bestemd voor de behandeling van patiënten met inoperabel, lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellig longcarcinoom, bij patiënten die voor deze aandoening niet eerder chemotherapie hebben ontvangen.

Prostaatacarcinoom

Docetaxel Teva Pharma in combinatie met prednison of prednisolon is bestemd voor de behandeling van patiënten met hormoonrefractair gemetastaseerd prostaatacarcinoom.

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 supervisie van een arts die gekwalificeerd is voor de toepassing van chemotherapie bij carcinoom (zie rubriek 6.6).

Aanbevolen dosering:

Voor mamma- en niet-kleincellig longcarcinoom 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 voorafgaand aan de behandeling met docetaxel, tenzij gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.4). G-CSF kan profylactisch gegeven worden om de kans op hematologische toxiciteit te verkleinen.

Voor prostaatcarcinoom is gezien het gelijktijdige 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.

Mammacarcinoom

Voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd mammacarcinoom, de aanbevolen dosering van docetaxel is 100 mg/m² bij monotherapie.

Niet-kleincellig longcarcinoom

Bij chemotherapie-naïeve patiënten die worden behandeld voor niet-kleincellig longcarcinoom, is de aanbevolen dosis 75 mg/m² docetaxel, direct gevolgd door 75 mg/m² cisplatine gedurende 30-60 minuten. Voor behandeling nadat eerdere cisplatine bevattende chemotherapie heeft gefaald, is de aanbevolen dosis 75 mg/m² als monotherapie.

Prostaatcarcinoom

De aanbevolen dosis docetaxel is 75 mg/m². Prednison of prednisolon 2 maal daags 5 mg oraal wordt continu toegediend (zie rubriek 5.1).

Doseringsaanpassingen tijdens de behandeling

Algemeen

Docetaxel dient te worden toegediend indien het neutrofielenaantal bedraagt ≥ 1500 cellen/mm³. 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.

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 plaatjes telling gedurende de duur van de therapie onder de 25000 cellen/mm³ blijft, of bij patiënten die een febriele neutropenie ontwikkelen, of bij patiënten met ernstige niet-hematologische toxiciteit, dient de dosering docetaxel bij volgende behandelingen verlaagd te worden tot 65 mg/m². Voor aanpassingen van de cisplatine dosering, zie de desbetreffende Samenvatting van de Productkenmerken.

Speciale patiëntengroepen:

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Op basis van farmacokinetische gegevens van docetaxel bij 100 mg/m² als monotherapie is bij patiënten met zowel transaminasen (ALT en/of AST) 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 rubrieken 4.4 en 5.2). Bij patiënten met serumbilirubine $> ULN$ en/of ALT en AST $> 3,5$ 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.

Pediatrische populatie

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

Er is geen relevante toepassing van Docetaxel Teva Pharma bij pediatrische patiënten voor de indicaties mammacarcinoom, niet-kleincellig longcarcinoom en prostaatacarcinoom.

Ouderen

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1.

Docetaxel dient niet te worden gebruikt bij patiënten die bij aanvang van de therapie een neutrofielenaantal van < 1500 cellen/mm³ hebben.

Docetaxel dient niet gebruikt te worden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, omdat er geen gegevens beschikbaar zijn (zie rubrieken 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 mamma- en niet-kleincellig longcarcinoom kan premedicatie bestaande uit een oraal corticosteroid zoals dexamethason 16 mg per dag (bijv. tweemaal daags 8 mg) gedurende 3 dagen, vanaf één dag voor de docetaxeltoediening, tenzij gecontra-indiceerd, de incidentie en ernst van vochtretentie alsmede de ernst van de overgevoeligheidsreacties verminderen. Voor prostaatacarcinoom bestaat de premedicatie uit oraal dexamethason 8 mg, 12 uur, 3 uur en 1 uur voorafgaand aan de toediening van docetaxel (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 ≥ 1500 cellen/mm³ (zie rubriek 4.2).

Indien 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 febrile 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 (febrile 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 febrile 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 mammacarcinoom 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 flushing 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 ernstige overgevoelighedsreacties zijn opgetreden, 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/m^2 docetaxel monotherapie met serum-transaminasespiegels (ALT en/of AST) 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 gastro-intestinale 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/m^2 en LFT's dienen te worden bepaald bij aanvang en voor elke cyclus (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met serumbilirubine $> \text{ULN}$ en/of ALT en AST $> 3,5$ 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 onderzoek patiënten uit met ALT en/of AST $> 1,5 \times \text{ULN}$ geassocieerd met alkalische fosfatase $> 2,5 \times \text{ULN}$ en bilirubine $> 1 \times \text{ULN}$; 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.

Centrale 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 kandidaten zijn voor behandeling met docetaxel in combinatie met trastuzumab, dient 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 te worden genomen voor zowel vrouwen als mannen tijdens de behandeling en voor mannen gedurende tenminste 6 maanden na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.6).

Aanvullende waarschuwingen voor gebruik in adjuvante behandeling van mammacarcinoom

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).

Gastro-intestinale reacties

Symptomen zoals beginnende abdominale pijn en gevoeligheid, koorts, diarree, met of zonder neutropenie kunnen vroege symptomen zijn van ernstige gastro-intestinale 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 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 (zie rubriek 5.1).

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij 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 prostaatacarcinoom onderzoek, waren 209 patiënten 65 jaar of ouder en waren 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 meer dan 10% hoger in vergelijking met jongere patiënten. De incidentie van gerelateerde koorts, diarree, anorexie en perifeer oedeem bij patiënten ouder dan 75 jaar was meer 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 maagcarcinoomstudie, 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.

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, terfenadine, ketoconazol, erythromycine en itraconazol. In verband hiermee is voorzichtigheid geboden bij patiënten die gelijktijdig met deze geneesmiddelen behandeld worden aangezien de kans op een significante interactie bestaat.

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 erythromycine, 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 door gelijktijdige toediening. Beperkte gegevens 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.

De farmacokinetiek van docetaxel in de aanwezigheid van prednison is bestudeerd bij patiënten met gemetastaseerd prostaatacarcinoom. 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.

Klinische gevallen consistent met een toename van de toxiciteit van docetaxel werden gemeld wanneer het werd gebruikt in combinatie met ritonavir. Het mechanisme dat aan de basis ligt van deze interactie, is een remming van CYP3A4, het belangrijkste iso-enzym dat betrokken is bij het metabolisme van docetaxel door ritonavir. Overweeg, op basis van een extrapolatie van een

farmacokinetische studie met ketoconazol bij 7 patiënten, een dosisverlaging van 50% van docetaxel bij patiënten die gelijktijdig een sterke CYP3A4-remmer nodig hebben zoals azoolantimycotica, ritonavir en sommige macroliden (claritromycine, telitromycine).

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 strikt geïndiceerd.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd bij wie docetaxel wordt toegediend moet worden geadviseerd niet zwanger te worden en direct de behandelend arts te waarschuwen indien dit toch gebeurt.

Borstvoeding

Docetaxel is een lipofiele stof maar het is niet bekend of het bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom dient, gezien de kans op bijwerkingen bij zuigelingen, geen borstvoeding te worden gegeven gedurende de behandeling met docetaxel.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Tijdens de behandeling moet een effectieve anticonceptiemethode gebruikt worden.

Vruchtbaarheid

In preklinische 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 behandeling gerelateerde 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 behandeling gerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven).
- 300 patiënten met adenocarcinoma 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 behandeling gerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven)
- 174 en 251 hoofd-halscarcinoompatiënten die docetaxel kregen in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil (klinisch relevante behandeling gerelateerde 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) en 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 $< 1/1.000$), 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 chemotherapeutica wordt gegeven.

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

Voor de combinatie met capecitabine, de meest voorkomende aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen ($\geq 5\%$) gemeld in een fase III onderzoek bij mammacarcinoompatiënten, bij wie de behandeling met een anthracyclinederivaat 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 flush, rash met of zonder pruritus, pijn op de borst, rugpijn, dyspneu en door geneesmiddel geïnduceerde 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-voet syndroom), maar ook op de armen, gezicht of borstkas, en zijn vaak in verband gebracht 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 gegeneraliseerd 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 Docetaxel 100 mg/m² single agent

MedDRA systeem orgaan klassen	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-aandoening en	Neutropenie (G4: 76,4%); Anemie (G3/4: 8,9%); Febriele neutropenie	Trombocytopenie (G4: 0,2%)	
Immuunsysteem-aandoeningen	Hypersensitiviteit (G3/4: 5,3%)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia		
Zenuwstelsel-aandoeningen	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%); Gastro-intestinale hemorragie (ernstig 0,3%)	Oesofagitis (ernstig: 0,4%)
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia; Huidreactie (G3/4: 5,9%); Nagelaandoeningen (ernstig 2,6%)		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie (ernstig 1,4%)	Artralgie	

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen ≥
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 alkaline fosfatase (< 4%); Verhoogd G3/4 AST (< 3%); Verhoogd G3/4 ALT (< 2%)	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen voor borstkanker voor Docetaxel 100 mg/m² single agent

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 einde 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 borstkanker voor Docetaxel 75 mg/m² single agent

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties (G3/4: 5%)	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	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%)

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Hartaandoeningen		Aritmie (niet ernstig)
Bloedvataandoeningen		Hypotensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	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 bloedbilirubine (< 2%)

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

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 7,8%)		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie (G4: 91,7%); Anemie (G3/4: 9,4%); Febriele neutropenie; Trombocytopenie (G4: 0,8%)		
Immuunsysteem-aandoeningen		Hypersensitiviteit (G3/4: 1,2%)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexia	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Perifeer sensorische neuropathie (G3: 0,4%)	Perifeer motorische neuropathie (G3/4: 0,4%)	
Hartaandoeningen		Hartfalen; Aritmie (niet ernstig)	
Bloedvataandoeningen			Hypotensie
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 5%); Stomatitis (G3/4: 7,8%); Diarree (G3/4: 6,2%); Braken (G3/4: 5%); Constipatie		

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Huid- en onderhuid-aandoeningen	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 alkaline fosfatase (< 2,5%)	Verhoogd G3/4 AST (< 1%); Verhoogd G3/4 ALT (< 1%)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Getabelleerde lijst van bijwerkingen bij borstkanker voor Docetaxel 75 mg/m² in combinatie met cisplatine

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 5,7%)		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	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		
Zenuwstelsel-aandoeningen	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 onderhuid-aandoeningen	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 ALT (1,3%)	Verhoogd G3/4 AST (0,5%); Verhoogd G3/4 bloed alkaline fosfatase (0,3%)

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

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeervaa voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	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; Hypoesthesie	
Oogaandoeningen	Toegenomen traanafscheiding; Conjunctivitis	
Hartaandoeningen		Hartfalen
Bloedvataandoeningen	Lymfeedeem	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis; Pijn in strottenhoofd/keel; Neus/keelontsteking; Dyspneu; Hoesten; Rinorroe	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid; Diarree; Braken; Constipatie; Stomatitis; Dyspepsie; Buikpijn	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Erytheem; Rash; Nagelaandoeningen	
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	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 voor borstkanker voor Docetaxel 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 groep had 64% van de patiënten eerder anthracycline als adjuvante therapie gekregen t.o.v. 55% in de docetaxel-groep

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeervaa: 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 alleen een dosering van 100 mg/m² docetaxel resulteert in neutropenie in 97% van de patiënten, 76% graad 4 gebaseerd op een dieptepunt van de bloedaantallen. De incidentie van febriele neutropenie/ neutropene sepsis was eveneens

verhoogd bij patiënten die trastuzumab en docetaxel kregen (23% versus 17% bij patiënten behandeld met enkel docetaxel).

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

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeerv vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen		Orale candidiasis (G3/4: < 1%)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	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%); Perifeer neuropathie
Oogaandoeningen	Toegenomen traanafscheiding	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Faryngolaryngeaal pijn (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-voet syndroom (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 G3/4 bloed bilirubine (9%)

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

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeerv vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 3,3%)	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G3/4: 32%); Anemie (G3/4: 4,9%)	Trombocytopenie (G3/4: 0,6%); Febriele neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen		Hypersensitiviteit (G3/4: 0,6%)

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
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 bindweefselstoornissen		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 borstkanker voor adjuvante behandeling met docetaxel 75 mg/m² in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide bij patiënten met klierpositief (TAX 316) en kliernegatief (GEICAM 9805) borstcarcinoom – gepoolde gegevens

MedDRA systeem orgaan klassen	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 lymfestelselaandoeningen	Anemie (G3/4: 3%); Neutropenie (G3/4: 59,2%); Trombocytopenie (G3/4: 1,6%); Febriele neutropenie (G3/4: n.v.t.)		
Immuunsysteem-aandoeningen		Hypersensitiviteit (G3/4: 0,6%)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 1,5%)		

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Zenuwstelsel-aandoeningen	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%)	Stoornis in de 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%);	Lymfe-oedeem (G3/4: 0%)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoesten (G3/4: 0%)	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	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 onderhuid-aandoeningen	Alopecia (G3/4: <0,1%); Huidaandoening (G3/4: 0,6%); Nagelaandoeningen (G3/4: 0,4%)		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	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%); Pyrexie (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 voor adjuvante behandeling met Docetaxel 75 mg/m² in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide in patiënten met klierpositieve (TAX 316) en kliernegatieve (GEICAM 9805)

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 (3,5%) in de TAC-arm en 17 patiënten (2,3%) 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.

Huid- en onderhuidaandoeningen

In de TAX316-studie bleef bij 687 TAC-patiënten en 645 FAC-patiënten alopecia aanhouden in de follow-up periode na het einde van de chemotherapie. Op het einde van de follow-up periode bleef alopecia aanhouden bij 29 TAC-patiënten (4,2%) en 16 FAC-patiënten (2,4%).

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.

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 met lymfoedeem aan het einde van de chemotherapie.

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.

Bij de mediane follow-up periode van 77 maanden trad acute leukemie op bij 1 van 532 (0,2%) patiënten die docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide ontvingen in de GEICAM 9805 studie. Er werden geen gevallen gerapporteerd bij patiënten die fluoro-uracil, doxorubicine en cyclofosfamide ontvingen. 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 Docetaxel 75 mg/m² in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Neutropene infectie; Infectie (G3/4: 11,7%)	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie (G3/4: 20,9%); Neutropenie (G3/4: 83,2%); Trombocytopenie (G3/4: 8,8%); Febriële 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 %); Gastro-intestinale pijn (G3/4: 1,0%); Oesofagitis/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 Docetaxel 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 and neutropenische 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-halscarcinoom voor Docetaxel 75 mg/m² in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil

- Inductiechemotherapie gevolgd door radiotherapie (TAX 323)

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 6,3%); Neutropene infectie		

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
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%)	Febriele neutropenie	
Immuunsysteem-aandoeningen		Hypersensitiviteit (niet ernstig)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Dysgeusie/Parosmie; Perifeer sensorische neuropathie (G3/4: 0,6%)	Duizeligheid	
Oogaandoeningen		Toegenomen traanafscheiding; Conjunctivitis	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Veranderd gehoorvermogen	
Hartaandoeningen		Myocard-ischemie (G3/4: 1,7%);	Aritmie (G3/4: 0,6%)
Bloedvataandoeningen		Veneuze aandoeningen (G3/4: 0,6%)	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 0,6%); Stomatitis (G3/4: 4,0%); Diarree (G3/4: 2,9%); Braken (G3/4: 0,6%)	Constipatie; Oesofagitis/dysfagie/odynofagie (G3/4: 0,6%); Buikpijn; Dyspepsie; Gastro-intestinale bloedingen (G3/4: 0,6%)	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Rash pruritus; Droge huid; Afschilfering van de huid (G3/4: 0,6%)	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoening en		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 orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 3,6%);	Neutropene infectie	
Neoplasma's, 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		
Immuunsysteem-aandoeningen			Hypersensitiviteit
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Zenuwstelsel-aandoeningen	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	Veranderd gehoorvermogen (G3/4: 1,2%)		
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 2,0%)	Myocard-ischemie
Bloedvataandoeningen			Veneuze aandoeningen
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 13,9%); Stomatitis (G3/4: 20,7%); Braken (G3/4: 8,4%); Diarree (G3/4: 6,8%); Oesofagitis/dysfagie/odynofagie (G3/4: 12,0%); Constipatie (G3/4: 0,4%)	Dyspepsie (G3/4: 0,8%); Buikpijn (G3/4: 1,2%); Gastro-intestinale bloedingen (G3/4: 0,4%)	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia (G3/4: 4,0%); Rash pruritus	Droge huid; Afschilfering	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Myalgie (G3/4: 0,4%)	

MedDRA systeem orgaan klassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Lethargie (G3/4: 4%); 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)

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Beenmerg suppressie en andere hematologische bijwerkingen zijn gemeld. Gemetastaseerde intravasculaire coagulatie (DIC), 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 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 oor-aandoeningen

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

Hartaandoeningen

Bij uitzondering 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, pulmonale fibrose en respiratoir falen, soms fataal zijn zelden gemeld. Zelden zijn gevallen van radiatie pneumonitis gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig radiotherapie ondergaan.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zelden optredende dehydratie als gevolg van gastro-intestinale verschijnselen, maagdarmp perforatie, ischemische 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 aanhoudende alopecia zijn gemeld.

Nier en urinewegaandoeningen

Nierinsufficiëntie en nierfalen zijn gemeld. In ongeveer 20% van deze gevallen waren er geen risicofactoren voor acuut nierfalen samengaan met nefrotoxische geneesmiddelen en maagdarmsstoornissen.

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 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. Indien 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: L01CD 02

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 muizen en humane tumorcellijnen en tegen gekloneerde cellen van chirurgisch pas verwijderde humane tumoren. 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 onafhankelijk van de infusieduur en heeft docetaxel een breed spectrum van experimentele antitumoractiviteit tegen geïnfiltreerde murine en getransplanteerde humane tumoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Borstkanker

Met docetaxel zijn twee gerandomiseerde vergelijkende fase III-onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met gemetastaseerde mammacarcinoom. In het ene onderzoek werden 326 patiënten behandeld bij wie alkylerende therapie faalde, het tweede onderzoek omvatte 392 patiënten bij wie anthracycline 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 decompensatio cordis).

Bij patiënten, bij wie anthracyclinetherapie 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 onderzoeken was het veiligheidsprofiel van docetaxel consistent met het profiel dat werd verkregen uit fase II onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Een open label, multicenter, gerandomiseerde fase III onderzoek werd uitgevoerd om docetaxel monotherapie en paclitaxel te vergelijken in de behandeling van gevorderde mammacarcinoom bij patiënten waarbij de vorige behandeling een anthracycline dient te hebben bevat. In totaal 449 patiënten werden 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, de totale respons percentage (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%).

Niet-kleincellig longcarcinoom

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

Docetaxel in combinatie met platina bevattende middelen in chemotherapeutica naïeve patiënten

In een fase III onderzoek, werden 1218 patiënten met inoperabel fase IIIB of IV niet kleincellig longcarcinoom, met KPS van 70% of hoger en die niet eerder chemotherapie hiervoor ontvingen, gerandomiseerd naar 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 naar docetaxel 75mg/m² als 1-uurs infuus in combinatie met carboplatin (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 groepen van het onderzoek zijn weergegeven in de onderstaande tabel:

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

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

Secundaire eindpunten waren o.a. verandering van pijn, meting van kwaliteit van leven door EuroQoL5D, 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.

Prostaatkarcinoom

De veiligheid en werkzaamheid van docetaxel in combinatie met prednison of prednisolon bij patiënten met hormoon ongevoelig gemetastaseerd prostaatkarcinoom werden bestudeerd in een gerandomiseerde multicenter fase III onderzoek. Een totaal van 1006 patiënten met KPS ≥ 60 werd 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 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 wekelijkse docetaxel groep was niet significant ten opzichte van de mitoxantron controle - groep . Eindpunten betreffende werkzaamheid van de docetaxel -groep en versus de controle groep zijn samengevat weergegeven in de onderstaande tabel:

Eindpunten	Docetaxel elke 3 weken	Docetaxel wekelijks	Mitoxantron elke 3 weken
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** response 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 response 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 response 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 wekelijkse schema, kan het zijn dat bepaalde patiënten voordeel zouden hebben bij een wekelijks doseringsschema.

Er werd geen statistisch verschil gezien tussen de behandelgroepen in de globale score van kwaliteit van leven.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetische eigenschappen van docetaxel zijn onderzocht in fase I onderzoeken 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 µg/ml bereikt met een corresponderende AUC van 4,6 uur.µg/ml. Gemiddelde waarden voor de totale klaring en het steady-state verdelingsvolume waren 21 l/uur/m² respectievelijk 113 l. Interindividuele variatie in de totale klaring was ongeveer 50%. Docetaxel is voor meer dan 95% gebonden aan plasma-eiwitten.

Eliminatie

Een onderzoek 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 tertbutylestergroep. 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 populaties

Leeftijd en geslacht

Met 577 patiënten uit de fase II onderzoeken is een populatie farmacokinetische analyse uitgevoerd. De farmacokinetische parameters zoals geschat door het model, komen zeer goed overeen met die uit de fase I onderzoeken. 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 (ALT en AST >1,5 maal de ULN in combinatie met alkalische fosfatase >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 werd niet beïnvloed door gelijktijdige toediening.

Capecitabine

Capecitabine

Fase I onderzoeken, 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 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 bij 12 patiënten met solide tumoren had geen invloed op de farmacokinetiek van elk individueel geneesmiddel.

Prednison en dexametason

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

Concentraat

Polysorbaat 80.

Ethanol, watervrij

Oplosmiddel

Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

- 18 maanden.
- Premix-oplossing: de chemische en fysische stabiliteit is aangetoond tijdens bewaring gedurende 8 uur bij 2°C tot 8°C of bij kamertemperatuur (beneden 25°C). Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en condities voorafgaande aan de toediening, en deze mogen gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.
- Infuus-oplossing: de chemische en fysische stabiliteit is aangetoond tijdens bewaring gedurende 4 uur bij kamertemperatuur (beneden 25°C).). Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en condities voorafgaande aan de toediening, en deze mogen gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

Niet in de vriezer bewaren
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht
Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke doos bevat:

- één injectieflacon met concentraat en
- één injectieflacon met oplosmiddel
- Docetaxel Teva Pharma 80 mg injectieflacon
15 ml heldere glazen type I injectieflacon met een broombutylrubber stop en een trekdrop.

Deze injectieflacon bevat 2,88 ml van een 27,73 mg/ml oplossing van docetaxel in polysorbaat 80 (afvulvolume: 94,4 mg/3,40 ml). Dit afdulvolume is vastgesteld tijdens de ontwikkeling van docetaxel om te compenseren voor vloeistofverlies als gevolg van schuimen, adhesie aan de wand van de injectieflacon en "dood-volume" tijdens bereiding van de premix. Deze overmaat zorgt ervoor dat er een minimaal beschikbaar premix volume van 2 ml is met 10 mg/ml docetaxel na verdunnen met de volledige inhoud van de bijbehorende injectieflacon met oplosmiddel voor docetaxel, hetgeen overeenkomt met de gedeclareerde hoeveelheid van 80 mg per injectieflacon.

Oplosmiddel voor Docetaxel Teva Pharma 80 mg injectieflacon

15 ml heldere glazen type I injectieflacon met een broombutylrubber stop en een trekdrop.

Het oplosmiddel voor de injectieflacon bevat 5,12 ml water voor injecties (afvulvolume: 6,29 ml). De toevoeging van de gehele inhoud van de injectieflacon met oplosmiddel aan de inhoud van Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentraat voor oplossing voor infusie levert een premix concentratie van 10 mg/ml docetaxel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Indien Docetaxel Teva Pharma-concentraat, premix-oplossing of infusievloeistof in contact met de huid mochten komen, was deze dan onmiddellijk en grondig met zeep en water. Indien Docetaxel Teva Pharma-concentraat, premix-oplossing of infusievloeistof in contact met slijmvliezen mochten komen, was deze dan onmiddellijk en grondig met water.

Bereiding voor de intraveneuze toediening

a) Bereiding van de Docetaxel Teva Pharma premix-oplossing (10 mg docetaxel/ml)

Indien de injectieflacons in de koelkast worden bewaard, laat dan het benodigde aantal doosjes Docetaxel Teva Pharma gedurende 5 minuten bij kamertemperatuur (beneden 25°C) staan.

Gebruik een injectiespuit waarop een naald geplaatst is en zuig de volledige hoeveelheid oplosmiddel voor Docetaxel Teva Pharma aseptisch op door de injectieflacon gedeeltelijk te keren.

Injecteer de volledige inhoud van de injectiespuit in de corresponderende Docetaxel Teva Pharma injectieflacon.

Verwijder de injectiespuit en -naald en zwenk de injectieflacon met de hand gedurende 45 seconden. Niet schudden

Laat de injectieflacon met premix-oplossing gedurende 5 minuten bij kamertemperatuur (beneden 25°C) staan en controleer vervolgens of de oplossing helder en homogeen is (schuimvorming is normaal, zelfs na 5 minuten, vanwege de aanwezigheid van polysorbaat 80 in de formulering).

De premix-oplossing bevat 10 mg/ml docetaxel en dient onmiddellijk na de bereiding te worden gebruikt; de chemische en fysische stabiliteit van de premix-oplossing is echter aangetoond tijdens bewaring gedurende 8 uur bij 2°C tot 8°C of bij kamertemperatuur (beneden 25°C).

b) Bereiding van de infusievloeistof

Meer dan 1 injectieflacon met premix-oplossing kan nodig zijn om de vereiste dosis voor de patiënt te verkrijgen. Gebruik, op basis van de vereiste dosis voor de patiënt uitgedrukt in milligram, gegradueerde injectiespuiten om het overeenkomstige volume aan premix-oplossing die 10 mg/ml docetaxel bevat uit het benodigde aantal injectieflacons met premix-oplossing aseptisch op te zuigen. Bijvoorbeeld, een dosis van 140 mg docetaxel zou 14 ml docetaxel premix-oplossing vereisen.

Injecteer het benodigde volume aan premix-oplossing in een niet/PVC infusiezak met 250 ml infusievloeistof die een 5% glucose oplossing of 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor infusie bevat.

Wanneer een dosis hoger dan 200 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 infusiezak of -fles met infusievloeistof door de zak handmatig te keren.

De Docetaxel Teva Pharma infusievloeistof moet binnen 4 uur worden gebruikt en moet aseptisch worden toegediend als een 1-uurs infuus bij kamertemperatuur (beneden 25°C) en normaal licht.

Zoals met alle parenterale producten moet de Docetaxel Teva Pharma premix-oplossing en 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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

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

EU/1/10/662/002

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

21 Oktober 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN 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 fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
Postbus 552
2003RN Haarlem
Nederland

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Hongarije

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polen

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Tsjechië

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET 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 VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is 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 - risicobeheerplan)

Niet van toepassing.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**DOOS – 20 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
docetaxel

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik van Docetaxel Teva Pharma concentraat bevat 20 mg docetaxel (watervrij). Elke ml concentraat bevat 27.73 mg docetaxel.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Injectieflacon met docetaxel concentraat:
polysorbaat 80, watervrij ethanol.

Injectieflacon met oplosmiddel:
water voor injecties.

Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.

Elke doos bevat:

- één injectieflacon met 0,72 ml concentraat (20 mg docetaxel),
- één injectieflacon met 1,28 ml oplosmiddel (water voor injecties).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.

LET OP: Moet verdund worden met de volledige inhoud van de injectieflacon oplosmiddel.

De reeds gemengde oplossing moet voor toediening verder worden verdund met infuusoplossing.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN HOUDEN.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

CYTOTOXISCH. Toediening onder supervisie van een arts met ervaring in het gebruik van

cytotoxische stoffen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren

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
Vernietig ongebruikte inhoud op gepaste wijze

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

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

EU/1/10/662/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering is geaccepteerd.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon – concentraat 20 mg

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

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentraat voor oplossing voor infusie
docetaxel

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intraveneus gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,72 ml (afvulvolume 0,88 ml)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon – oplosmiddel voor 20 mg

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

Oplosmiddel voor Docetaxel Teva Pharma 20 mg

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

water voor injecties
1,28 ml (afvulvolume 1,71 ml)

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOS – 80 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
docetaxel

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik van Docetaxel Teva Pharma concentraat bevat 80 mg docetaxel (watervrij). Elke ml concentraat bevat 27,73 mg docetaxel.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Injectieflacon met docetaxel concentraat:
polysorbaat 80, watervrij ethanol.

Injectieflacon met oplosmiddel:
water voor injecties.

Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.

Elke doos bevat:

- één injectieflacon (2,88 ml) met concentraat (80 mg docetaxel),
- één injectieflacon (5,12 ml) met oplosmiddel (water voor injecties).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.

LET OP: Moet verdund worden met de volledige inhoud van de injectieflacon oplosmiddel.

De reeds gemengde oplossing moet voor toediening verder worden verdund met infuusoplossing.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN HOUDEN.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

CYTOTOXISCH. Toediening onder supervisie van een arts met ervaring in het gebruik van

cytotoxische stoffen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren

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
Vernietig ongebruikte inhoud op gepaste wijze

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

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

EU/1/10/662/002

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering is geaccepteerd.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon – concentraat 80 mg

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

Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentraat voor oplossing voor infusie
docetaxel

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intraveneus gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,88 ml (afvulvolume 3,40 ml)

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon – oplosmiddel voor 80 mg

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

Oplosmiddel voor Docetaxel Teva Pharma concentraat 80 mg

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

water voor injecties
5,12 ml (afvulvolume 6,29 ml)

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Docetaxel Teva Pharma 20 mg, concentraat en oplosmiddel 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 of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- 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 of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Docetaxel Teva Pharma en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Docetaxel Teva Pharma gebruikt
3. Hoe wordt Docetaxel Teva Pharma gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Docetaxel Teva Pharma
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Docetaxel Teva Pharma en waarvoor wordt het gebruikt

De naam van dit geneesmiddel is Docetaxel Teva Pharma. Docetaxel is een stof die wordt verkregen uit de naalden van de taxusboom.

Docetaxel behoort tot de groep van middelen tegen kanker die taxoiden worden genoemd.

Docetaxel Teva Pharma is voorgeschreven door uw arts voor de behandeling van gevorderde borstkanker, speciale vormen van longkanker (niet-kleincellig longcarcinoom) en prostaatacarcinoom:

- Voor de behandeling van gevorderde borstkanker (mammacarcinoom) kan Docetaxel Teva Pharma alleen worden toegediend.
- Voor de behandeling van longcarcinoom kan Docetaxel Teva Pharma hetzij alleen, of in combinatie met cisplatine worden toegediend.
- Voor de behandeling van prostaatacarcinoom wordt Docetaxel Teva Pharma toegediend in combinatie met prednison of prednisolon.

2. Wat u moet weten voordat u Docetaxel Teva Pharma gebruikt

Docetaxel Teva Pharma mag niet worden toegediend als

- u allergisch (overgevoelig) bent voor docetaxel of voor één van de andere bestanddelen van Docetaxel Teva Pharma.
- het aantal witte bloedcellen te laag is.
- u een ernstige leverziekte heeft.

Waarschuwingen en voorzorgen

Voorafgaand aan elke behandeling met Docetaxel Teva Pharma zullen bloedmonsters worden afgenomen om te controleren of u voldoende bloedcellen en voldoende leverfunctie heeft om Docetaxel Teva Pharma te krijgen. U kunt last krijgen van koorts of infecties als het aantal witte bloedcellen te laag is.

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 Docetaxel Teva Pharma en gedurende de een of twee volgende dagen na de toediening, zodat sommige ongewenste effecten die na de infusie van Docetaxel Teva Pharma kunnen optreden, met name allergische reacties en vochtstuwing (zwellen van de handen, voeten, benen of gewichtstoename) worden beperkt.

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

Andere geneesmiddelen en Docetaxel Teva Pharma

Vertel uw arts of ziekenhuisapotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Docetaxel Teva Pharma of het andere geneesmiddel kan namelijk niet meer de juiste werking hebben en u kunt eerder een bijwerking krijgen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Vraag uw arts om advies voordat u geneesmiddelen toegediend krijgt.

Docetaxel Teva Pharma mag **NIET** worden toegediend als u zwanger bent tenzij dit duidelijk door uw arts is voorgeschreven.

U mag niet zwanger worden tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en u moet effectieve voorbehoedsmaatregelen nemen tijdens de behandeling, omdat Docetaxel Teva Pharma schadelijk kan zijn voor uw ongeboren kind. Als u zwanger raakt tijdens uw behandeling, moet u dit direct aan uw arts vertellen.

U mag geen borstvoeding geven terwijl u met Docetaxel Teva Pharma wordt behandeld.

Als u een man bent die met Docetaxel Teva Pharma 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 zijn geen onderzoeken uitgevoerd met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

3. Hoe wordt Docetaxel Teva Pharma gebruikt

Docetaxel Teva Pharma zal aan u worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Gebruikelijke dosering

De dosering zal afhangen van uw gewicht en uw algemene conditie. Uw arts zal uw lichaamsoppervlakte in vierkante meters (m²) en de dosis vaststellen die u toegediend moet krijgen.

Wijze van toediening

Docetaxel Teva Pharma zal via een infuus in één van uw aderen worden toegediend (intraveneus gebruik). De infusie zal ongeveer één uur duren en in het ziekenhuis worden gegeven.

Frequentie van toediening

Gewoonlijk zal u elke 3 weken een infuus krijgen.

Uw arts kan de hoogte en de frequentie van de dosering aanpassen afhankelijk van uw bloedtesten, uw algehele gezondheidstoestand en uw respons op Docetaxel Teva Pharma. Informeer uw dokter in het bijzonder wanneer u diarree, zweren in de mond, verstijfd gevoel of gevoel van tintelingen, koorts heeft 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 heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of ziekenhuisapotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals alle andere geneesmiddelen kan dit geneesmiddel bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

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

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen van Docetaxel Teva Pharma alleen toegediend zijn: verlaging van het aantal rode bloedcellen of witte bloedcellen, alopecia, misselijkheid, braken, zweren in de mond, diarree en vermoeidheid.

De ernst van de bijwerkingen van Docetaxel Teva Pharma kan verhoogd zijn indien u Docetaxel Teva Pharma in combinatie met andere chemotherapeutische middelen krijgt.

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

- blozen, huidreacties, jeuk
- beklemmend gevoel op de borst, moeite met ademen
- koorts of rillingen
- rugpijn
- lage bloeddruk.

Ernstigere reacties kunnen voorkomen.

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

Tussen Docetaxel Teva Pharma infusies kan het volgende gebeuren en kan de frequentie variëren bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen:

Zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- infecties, verlaging van het aantal rode bloedcellen (anemie) of witte bloedcellen (die belangrijk zijn bij het bestrijden van infecties) en bloedplaatjes
- koorts: indien u verhoging waarneemt, waarschuw dan onmiddellijk uw arts
- allergische reacties, zoals hierboven beschreven
- verlies van eetlust (anorexia)
- slapeloosheid

- verstijfd gevoel of gevoel van tintelingen in de gewrichtsspieren
- hoofdpijn
- veranderde smaak
- oogontsteking of verhoogde traanafscheiding
- zwelling veroorzaakt door verstoorde afvoer van lymfevocht
- verkorte ademhaling
- afscheiding uit de neus; keel- en neusontsteking; hoesten
- neusbloedingen
- blaasjes in de mond
- maagklachten, inclusief, misselijkheid, braken, diarree en constipatie
- buikpijn
- spijsverteringsstoornissen
- haarverlies (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)
- verandering van de kleur van uw nagels die vervolgens kunnen loslaten
- spierpijn, rugpijn of botpijn
- verandering of wegblijven van de menstruatieperiode
- zwelling van de handen, voeten, benen
- vermoeidheid of griepachtige verschijnselen
- gewichtstoename of -verlies.

Vaak (bij minder dan 1 op de 10 mensen)

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

Soms (bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- flauwvallen
- huidreacties flebitis (ontsteking van de aderen) of zwelling op de injectieplaats
- maagdarmonsteking; 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 wordt gebruikt.)
- 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 of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via 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 Docetaxel Teva Pharma

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en injectieflacons.

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De voorgemengde oplossing dient direct na bereiding gebruikt te worden. Echter de chemische en fysische stabiliteit van de voorgemengde oplossing is aangetoond gedurende 8 uur bij 2°C tot 8°C of bij kamertemperatuur (beneden 25°C).

De oplossing voor infusie dient te worden gebruikt binnen 4 uur bij kamertemperatuur (beneden 25°C).

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwaterl. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Wat bevat de injectieflacon Docetaxel Teva Pharma concentraat

- Het actieve bestanddeel is docetaxel. Elke injectieflacon concentraat bevat 20 mg docetaxel. Elke ml concentraat bevat 27,73 mg docetaxel.
- De andere bestanddelen zijn polysorbaat 80 en 25,1% (g/g) watervrij ethanol.

Wat bevat de injectieflacon oplosmiddel

Water voor injecties.

Hoe ziet Docetaxel Teva Pharma eruit en wat is de inhoud van de verpakking

Docetaxel Teva Pharma concentraat voor oplossing voor infusie is een heldere, visceuze, geel tot bruingele oplossing.

Elke verpakking bevat:

- één 6 ml heldere glazen injectieflacon met een trekdp, met 0,72 ml concentraat en
- één 6 ml heldere glazen injectieflacon met een trekdp, met 1,28 ml oplosmiddel.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

Fabrikant

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
Postbus 552
2003 RN Haarlem
Nederland

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Hongarije

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polen

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Tsjechië

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:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Malta

Drugssales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97001-0

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Deze bijsluiter is voor de laatste keer herzien in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----
De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

INSTRUCTIE VOOR DE BEREIDING VAN DOCETAXEL TEVA PHARMA 20 mg CONCENTRAAT EN OPLOSMIDDEL VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE

Het is belangrijk dat u deze instructie volledig leest voordat u de Docetaxel Teva Pharma premix-oplossing of de Docetaxel Teva Pharma infusievloeistof bereidt.

1. SAMENSTELLING

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentraat voor oplossing voor infusie is een heldere, visceuze, gele tot geelbruine oplossing van 27,73 mg/ml docetaxel (anhydraat) in polysorbaat 80. Docetaxel Teva Pharma oplosmiddel is water voor injecties.

2. PRESENTATIE

Docetaxel Teva Pharma is verkrijgbaar in injectieflacons voor eenmalig gebruik.

Een verpakking bevat één injectieflacon Docetaxel Teva Pharma (20 mg) en een bijbehorende injectieflacon met oplosmiddel voor Docetaxel Teva Pharma.

Injectieflacons Docetaxel Teva Pharma dienen bewaard te worden beneden 25°C en beschermd tegen licht.

Docetaxel Teva Pharma dient niet gebruikt te worden na de houdbaarheidsdatum, zoals aangegeven op de doos en injectieflacons.

2.1 Docetaxel 20 mg injectieflacon:

- De Docetaxel 20 mg injectieflacon is een 6 ml heldere glazen injectieflacon met een trekdrop.
- De Docetaxel 20 mg injectieflacon bevat een oplossing van docetaxel in polysorbaat 80 met een concentratie van 27,73 mg/ml.
- Elke injectieflacon bevat 20 mg/0,72 ml van een 27,73 mg/ml oplossing van docetaxel in polysorbaat 80 (afvulvolume: 24,4 mg/0,88 ml). Dit afdulvolume is vastgesteld tijdens de ontwikkeling van docetaxel om te compenseren voor vloeistofverlies als gevolg van schuimen, adhesie aan de wand van de injectieflacon en "dood-volume" tijdens bereiding van de premix (zie rubriek 4). Deze overmaat zorgt ervoor dat er een minimaal beschikbaar premix volume van 2 ml is met 10 mg/ml docetaxel, hetgeen overeenkomt met de gedeclareerde hoeveelheid van 20 mg per injectieflacon.

2.2 Oplosmiddel voor Docetaxel 20 mg injectieflacon:

- Het oplosmiddel voor Docetaxel 20 mg injectieflacon is een 6 ml heldere glazen injectieflacon met een broombutylrubber stop en een trekdrop.
- De samenstelling van het oplosmiddel voor Docetaxel is water voor injecties.
- Elke injectieflacon met oplosmiddel bevat 1,28 ml water voor injecties (afvulvolume: 1,71 ml). De toevoeging van de volledige inhoud van de injectieflacon met oplosmiddel aan de inhoud van de injectieflacon Docetaxel Teva Pharma 20 mg injectieflacon levert een premix concentratie van 10 mg/ml docetaxel.

3. AANBEVELINGEN VOOR VEILIG GEBRUIK

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

Indien Docetaxel Teva Pharma concentraat, premix-oplossing of infusievloeistof in contact met de huid mochten komen, was dan onmiddellijk en grondig met zeep en water. Indien Docetaxel Teva Pharma concentraat, premix-oplossing of infusievloeistof in contact met slijmvliesen mochten komen, was dan onmiddellijk en grondig met water.

4. BEREIDING TEN BEHOEVE VAN INTRAVENEUZE TOEDIENING

4.1 Bereiding van de Docetaxel Teva Pharma premix-oplossing (10 mg docetaxel/ml)

4.1.1 Indien de injectieflacons in de koelkast worden bewaard, laat dan het benodigde aantal doosjes Docetaxel Teva Pharma gedurende 5 minuten bij kamertemperatuur (beneden 25°C) staan.

4.1.2 Zuig de volledige inhoud van de injectieflacon Oplosmiddel voor Docetaxel Teva Pharma aseptisch op in een injectiespuit waarop een naald is geplaatst, door de injectieflacon schuin te houden.

4.1.3 Injecteer de volledige inhoud van de injectiespuit in de corresponderende Docetaxel Teva Pharma injectieflacon.

4.1.4 Verwijder de injectiespuit en -naald en zwenk de injectieflacon met de hand gedurende 45 seconden. Niet schudden.

4.1.5 Laat de injectieflacon met premix-oplossing gedurende 5 minuten bij kamertemperatuur staan en controleer vervolgens of de oplossing helder en homogeen is (schuimvorming is normaal, zelfs na 5 minuten, vanwege de aanwezigheid van polysorbaat 80 in de formulering).

De premix-oplossing bevat 10 mg/ml docetaxel en dient onmiddellijk na de bereiding te worden gebruikt; de chemische en fysische stabiliteit van de premix-oplossing is echter aangetoond tijdens bewaring gedurende 8 uur bij +2°C tot +8°C of bij kamertemperatuur (beneden 25°C).

4.2 Bereiding van de infusievloeistof

4.2.1 Meer dan 1 injectieflacon met premix-oplossing kan nodig zijn om de vereiste dosis voor de patiënt te verkrijgen. Gebruik, op basis van de vereiste dosis voor de patiënt uitgedrukt in milligram, gegradueerde injectiespuiten om het overeenkomstige volume aan premix-oplossing (10 mg/ml docetaxel) uit het benodigde aantal injectieflacons met premix-oplossing aseptisch op te zuigen. Bijvoorbeeld, een dosis van 140 mg docetaxel zou 14 ml docetaxel premix-oplossing vereisen.

4.2.2 Injecteer het benodigde volume aan premix-oplossing in een niet-PVC infusiezak met 250 ml infusievloeistof die een 5% glucose-oplossing of 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor infusie bevat. Wanneer een dosis hoger dan 200 mg docetaxel toegediend moet worden, gebruik dan een groter volume aan infusievloeistof, zodat een concentratie van 0,74 mg/ml docetaxel niet wordt overschreden.

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

4.2.4 De Docetaxel Teva Pharma infusievloeistof moet binnen 4 uur worden gebruikt en moet aseptisch worden toegediend als een 1-uurs infuus bij kamertemperatuur (beneden 25°C) en normaal licht.

4.2.5 Zoals met alle parenterale producten moeten de Docetaxel Teva Pharma premix-oplossing en infusievloeistof vóór gebruik visueel worden gecontroleerd. Oplossingen met een precipitaat mogen niet worden gebruikt.

5. AFVAL

Alle materialen die bij de verdunning en toediening zijn gebruikt, dienen volgens standaardvoorschriften vernietigd te worden. Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwaterl. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentraat en oplosmiddel 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 of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- 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 of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Docetaxel Teva Pharma en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Docetaxel Teva Pharma gebruikt
3. Hoe wordt Docetaxel Teva Pharma gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Docetaxel Teva Pharma
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Docetaxel Teva Pharma en waarvoor wordt het gebruikt

De naam van dit geneesmiddel is Docetaxel Teva Pharma. Docetaxel is een stof die wordt verkregen uit de naalden van de taxusboom.

Docetaxel behoort tot de groep van middelen tegen kanker die taxoiden worden genoemd.

Docetaxel Teva Pharma is voorgeschreven door uw arts voor de behandeling van gevorderde borstkanker, speciale vormen van longkanker (niet-kleincellig longcarcinoom) en prostaatcarcinoom:

- Voor de behandeling van gevorderde borstkanker kan Docetaxel Teva Pharma alleen worden toegediend.
- Voor de behandeling van longcarcinoom kan Docetaxel Teva Pharma hetzij alleen, of in combinatie met cisplatine worden toegediend.
- Voor de behandeling van prostaatcarcinoom wordt Docetaxel Teva Pharma toegediend in combinatie met prednison of prednisolon.

2. Wat u moet weten voordat u Docetaxel Teva Pharma gebruikt

Docetaxel Teva Pharma mag niet worden toegediend als

- u allergisch (overgevoelig) bent voor docetaxel of voor één van de andere bestanddelen van Docetaxel Teva Pharma.
- het aantal witte bloedcellen te laag is.
- u een ernstige leverziekte heeft.

Waarschuwingen en voorzorgen

Voorafgaand aan elke behandeling met Docetaxel Teva Pharma zullen bloedmonsters worden afgenomen om te controleren of u voldoende bloedcellen en voldoende leverfunctie heeft om Docetaxel Teva Pharma te krijgen. U kunt last krijgen van koorts of infecties als het aantal witte bloedcellen te laag is.

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 Docetaxel Teva Pharma en gedurende de een of twee volgende dagen na de toediening, zodat sommige ongewenste effecten die na de infusie van Docetaxel Teva Pharma kunnen optreden, met name allergische reacties en vochtstuwing (zwellen van de handen, voeten, benen of gewichtstoename) worden beperkt.

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

Andere geneesmiddelen en Docetaxel Teva Pharma

Vertel uw arts of ziekenhuisapotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Docetaxel Teva Pharma of andere geneesmiddelen kunnen namelijk niet meer de juiste werking hebben en u kunt eerder een bijwerking krijgen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Vraag uw arts om advies voordat u geneesmiddelen toegediend krijgt.

Docetaxel Teva Pharma mag **NIET** worden toegediend als u zwanger bent tenzij dit uitdrukkelijk door uw arts is voorgeschreven.

U mag niet zwanger worden tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en u moet effectieve voorbehoedsmaatregelen nemen tijdens de behandeling, omdat Docetaxel Teva Pharma schadelijk kan zijn voor uw ongeboren kind. Als u zwanger raakt tijdens uw behandeling, moet u dit direct aan uw arts vertellen.

U mag geen borstvoeding geven terwijl u met Docetaxel Teva Pharma wordt behandeld.

Als u een man bent die met Docetaxel Teva Pharma 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 zijn geen onderzoeken uitgevoerd met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

3. Hoe wordt Docetaxel Teva Pharma gebruikt

Docetaxel Teva Pharma zal aan u worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Gebruikelijke dosering

De dosering zal afhangen van uw gewicht en uw algemene conditie. Uw arts zal uw lichaamsoppervlakte in vierkante meters (m²) en de dosis vaststellen die u toegediend moet krijgen.

Wijze van toediening

Docetaxel Teva Pharma zal via een infuus in één van uw aderen worden toegediend (intraveneus gebruik). De infusie zal ongeveer één uur duren en in het ziekenhuis worden gegeven.

Frequentie van toediening

Gewoonlijk zal u elke 3 weken een infuus krijgen.

Uw arts kan de hoogte en de frequentie van de dosering aanpassen afhankelijk van uw bloedtesten, uw algehele gezondheidstoestand en uw respons op Docetaxel Teva Pharma. Informeer uw dokter in het bijzonder wanneer u diarree, zweren in de mond, verstijfd gevoel of gevoel van tintelingen, koorts heeft 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 heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of ziekenhuisapotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals alle andere geneesmiddelen kan dit geneesmiddel bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

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

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

De ernst van de bijwerkingen kan verhoogd zijn indien u Docetaxel Teva Pharma in combinatie met andere chemotherapeutische middelen krijgt.

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

- blozen, huidreacties, jeuk
- beklemmend gevoel op de borst, moeite met ademen
- koorts of rillingen
- rugpijn
- lage bloeddruk.

Ernstigere reacties kunnen voorkomen.

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

Tussen Docetaxel Teva Pharma infusies kan het volgende gebeuren en kan de frequentie variëren bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen:

Zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- infecties, verlaging van het aantal rode bloedcellen (anemie) of witte bloedcellen (die belangrijk zijn bij het bestrijden van infecties) en bloedplaatjes
- koorts: indien u verhoging waarneemt, waarschuw dan onmiddellijk uw arts
- allergische reacties, zoals hierboven beschreven
- verlies van eetlust (anorexia)
- slapeloosheid

- verstijfd gevoel of gevoel van tintelingen in de gewrichtsspieren
- hoofdpijn
- veranderde smaak
- oogontsteking of verhoogde traanafscheiding
- zwelling veroorzaakt door verstoorde afvoer van lymfevocht
- verkorte ademhaling
- afscheiding uit de neus; keel- en neusontsteking; hoesten
- neusbloedingen
- blaasjes in de mond
- maagklachten, inclusief, misselijkheid, braken, diarree en constipatie
- buikpijn
- spijsverteringsstoornissen
- haarverlies (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)
- verandering van de kleur van uw nagels die vervolgens kunnen loslaten
- spierpijn, rugpijn of botpijn
- verandering of wegblijven van de menstruatieperiode
- zwelling van de handen, voeten, benen
- vermoeidheid of griepachtige verschijnselen
- gewichtstoename of -verlies.

Vaak (bij minder dan 1 op de 10 mensen)

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

Soms (bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- flauwvallen
- huidreacties flebitis (ontsteking van de aderen) of zwelling op de injectieplaats
- maagdarmonsteking; 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 wordt gebruikt.)
- 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 of apotheker. 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 Docetaxel Teva Pharma

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en injectieflacons.

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De voorgemengde oplossing dient direct na bereiding gebruikt te worden. Echter de chemische en fysische stabiliteit van de voorgemengde oplossing is aangetoond gedurende 8 uur bij 2°C tot 8°C of bij kamertemperatuur (beneden 25°C).

De oplossing voor infusie dient te worden gebruikt binnen 4 uur bij kamertemperatuur (beneden 25°C).

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwaterl. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Wat bevat de injectieflacon Docetaxel Teva Pharma concentraat

- Het actieve bestanddeel is docetaxel. Elke injectieflacon concentraat bevat 80 mg docetaxel. Elke ml concentraat bevat 27,73 mg docetaxel.
- De andere bestanddelen zijn polysorbaat 80 en 25,1% (g/g) watervrij ethanol.

Wat bevat de injectieflacon oplosmiddel

Water voor injecties.

Hoe ziet Docetaxel Teva Pharma eruit en wat is de inhoud van de verpakking

Docetaxel Teva Pharma concentraat voor oplossing voor infusie is een heldere, visceuze, geel tot bruingele oplossing.

Elke verpakking bevat:

- één 15 ml heldere glazen injectieflacon met een trekdop, met 2,88 ml concentraat en
- één 15 ml heldere glazen injectieflacon met een trekdop, met 5,12 ml oplosmiddel.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

Fabrikant

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
Postbus 552
2003 RN Haarlem
Nederland

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Hongarije

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polen

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Tsjechië

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:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Malta

Drugssales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Norge

Teva Norway AS
Tlf: + 47 66 77 55 90

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Deze bijsluiter is voor de laatste keer herzien in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----
De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

INSTRUCTIE VOOR DE BEREIDING VAN DOCETAXEL TEVA PHARMA 80 mg CONCENTRAAT EN OPLOSMIDDEL VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE

Het is belangrijk dat u deze instructie volledig leest voordat u de Docetaxel Teva Pharma premix-oplossing of de Docetaxel Teva Pharma infusievloeistof bereidt.

1. SAMENSTELLING

Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentraat voor oplossing voor infusie is een heldere, visceuze, gele tot geelbruine oplossing van 27,73 mg/ml docetaxel (anhydraat) in polysorbaat 80. Docetaxel Teva Pharma oplosmiddel is water voor injecties.

2. PRESENTATIE

Docetaxel Teva Pharma is verkrijgbaar in injectieflacons voor eenmalig gebruik.

Een verpakking bevat één injectieflacon Docetaxel Teva Pharma (80 mg) en een bijbehorende injectieflacon met oplosmiddel voor Docetaxel Teva Pharma.

Injectieflacons Docetaxel Teva Pharma dienen bewaard te worden beneden 25°C en beschermd tegen licht.

Docetaxel Teva Pharma dient niet gebruikt te worden na de houdbaarheidsdatum, zoals aangegeven op de doos en injectieflacons.

2.1 Docetaxel 80 mg injectieflacon:

- De Docetaxel 80 mg injectieflacon is een 15 ml heldere glazen injectieflacon met een trekstop.
- De Docetaxel 80 mg injectieflacon bevat een oplossing van docetaxel in polysorbaat 80 met een concentratie van 27,73 mg/ml.

Elke injectieflacon bevat 80 mg/2,88 ml van een 27,73 mg/ml oplossing van docetaxel in polysorbaat 80 (afvulvolume: 94,4 mg/3,40 ml). Dit afvulvolume is vastgesteld tijdens de ontwikkeling van docetaxel om te compenseren voor vloeistofverlies als gevolg van schuimen, adhesie aan de wand van de injectieflacon en "dood-volume" tijdens bereiding van de premix (zie rubriek 4). Deze overmaat zorgt ervoor dat er een minimaal beschikbaar premix volume van 8 ml is met 10 mg/ml docetaxel hetgeen overeenkomt met de gedeclareerde hoeveelheid van 80 mg per injectieflacon.

2.2 Oplosmiddel voor Docetaxel 80 mg injectieflacon:

- Het oplosmiddel voor Docetaxel 80 mg injectieflacon is een 15 ml heldere glazen injectieflacon met een broombutylrubber stop en een trekstop.
- De samenstelling van het oplosmiddel voor Docetaxel is water voor injecties.

Elke injectieflacon met oplosmiddel bevat 5,12 ml water voor injecties (afvulvolume: 6,29 ml). De toevoeging van de volledige inhoud van de injectieflacon met oplosmiddel aan de inhoud van de injectieflacon Docetaxel Teva Pharma 80 mg injectieflacon levert een premix concentratie van 10 mg/ml docetaxel.

3. AANBEVELINGEN VOOR VEILIG GEBRUIK

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

Indien Docetaxel Teva Pharma concentraat, premix-oplossing of infusievloeistof in contact met de huid mochten komen, was dan onmiddellijk en grondig met zeep en water. Indien Docetaxel Teva Pharma concentraat, premix-oplossing of infusievloeistof in contact met slijmvliezen mochten komen, was dan onmiddellijk en grondig met water.

4. BEREIDING TEN BEHOEVE VAN INTRAVENEUZE TOEDIENING

4.1 Bereiding van de Docetaxel Teva Pharma premix-oplossing (10 mg docetaxel/ml)

4.1.1 Indien de injectieflacons in de koelkast worden bewaard, laat dan het benodigde aantal doosjes Docetaxel Teva Pharma gedurende 5 minuten bij kamertemperatuur (beneden 25°C) staan.

4.1.2 Zuig de volledige inhoud van de injectieflacon Oplosmiddel voor Docetaxel Teva Pharma aseptisch op in een injectiespuit waarop een naald is geplaatst, door de injectieflacon schuin te houden.

4.1.3 Injecteer de volledige inhoud van de injectiespuit in de corresponderende Docetaxel Teva Pharma injectieflacon.

4.1.4 Verwijder de injectiespuit en -naald en zwenk de injectieflacon met de hand gedurende 45 seconden. Niet schudden.

4.1.5 Laat de injectieflacon met premix-oplossing gedurende 5 minuten bij kamertemperatuur staan en controleer vervolgens of de oplossing helder en homogeen is (schuimvorming is normaal, zelfs na 5 minuten, vanwege de aanwezigheid van polysorbaat 80 in de formulering).

De premix-oplossing bevat 10 mg/ml docetaxel en dient onmiddellijk na de bereiding te worden gebruikt; de chemische en fysische stabiliteit van de premix-oplossing is echter aangetoond tijdens bewaring gedurende 8 uur bij +2°C tot +8°C of bij kamertemperatuur (beneden 25°C).

4.2 Bereiding van de infusievloeistof

4.2.1 Meer dan 1 injectieflacon met premix-oplossing kan nodig zijn om de vereiste dosis voor de patiënt te verkrijgen. Gebruik, op basis van de vereiste dosis voor de patiënt uitgedrukt in milligram, gegradueerde injectiespuiten om het overeenkomstige volume aan premix-oplossing (10 mg/ml docetaxel) uit het benodigde aantal injectieflacons met premix-oplossing aseptisch op te zuigen. Bijvoorbeeld, een dosis van 140 mg docetaxel zou 14 ml docetaxel premix-oplossing vereisen.

4.2.2 Injecteer het benodigde volume aan premix-oplossing in een niet-PVC infusiezak met 250 ml infusievloeistof die een 5% glucose-oplossing of 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor infusie bevat. Wanneer een dosis hoger dan 200 mg docetaxel toegediend moet worden, gebruik dan een groter volume aan infusievloeistof, zodat een concentratie van 0,74 mg/ml docetaxel niet wordt overschreden.

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

4.2.4 De Docetaxel Teva Pharma infusievloeistof moet binnen 4 uur worden gebruikt en moet aseptisch worden toegediend als een 1-uurs infuus bij kamertemperatuur (beneden 25°C) en normaal licht.

4.2.4 Zoals met alle parenterale producten moeten de Docetaxel Teva Pharma premix-oplossing en infusievloeistof vóór gebruik visueel worden gecontroleerd. Oplossingen met een precipitaat mogen niet worden gebruikt.

5. AFVAL

Alle materialen die bij de verdunning en toediening zijn gebruikt, dienen volgens standaardvoorschriften vernietigd te worden. Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwaterl. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd