

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο μίας δόσης TAXOTERE 20 mg/0,5 ml πυκνού διαλύματος περιέχει docetaxel (ως τριένυδρο άλας) που αντιστοιχεί σε 20 mg docetaxel (άνδρης). Το ιζώδες διάλυμα περιέχει 40 mg/ml docetaxel (άνδρη).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις: Κάθε φιαλίδιο μίας δόσης με διαλύτη περιέχει 13% (w/w) αιθανόλης 95% (v/v) σε ύδωρ για ενέσιμα (252 mg αιθανόλης 95% v/v).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές ιζώδες, κίτρινο έως καφεκίτρινο διάλυμα.
Ο διαλύτης είναι ένα άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καρκίνος του μαστού

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη ενδείκνυται για την επικουρική θεραπεία ασθενών με:

- εγχειρίσιμο και θετικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού
- εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού.

Για ασθενείς με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού, η συμπληρωματική θεραπεία θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία σύμφωνα με τα διεθνώς εδραιωμένα κριτήρια για την πρωτογενή θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού (βλ. παράγραφο 5.1).

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με doxorubicin ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού οι οποίες δεν έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο.

Το TAXOTERE ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού μετά την αποτυχία χημειοθεραπείας. Η προηγούμενη χημειοθεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει ανθρακυκλίνη ή αλκυλιωτικό παράγοντα.

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με trastuzumab ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν το HER2 και οι οποίες δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο.

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με capecitabine ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού μετά την αποτυχία κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Η προηγούμενη θεραπεία θα πρέπει να συμπεριελάμβανε μία ανθρακυκλίνη.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το TAXOTERE ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, μετά την αποτυχία προηγούμενης χημειοθεραπείας.

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με cisplatin ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μη χειρουργήσιμο, τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενης χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο.

Καρκίνος του προστάτη

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη.

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρογόνου (ADT), με ή χωρίς πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη.

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα στομάχου, συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενης χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο.

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil ενδείκνυται για τη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών με τοπικά προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χρήση της docetaxel θα πρέπει να περιορίζεται σε μονάδες ειδικευμένες στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού εξειδικευμένου στη χρήση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 6.6).

Δοσολογία

Σε καρκίνο του μαστού, σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σε καρκίνο του στομάχου και σε καρκίνο κεφαλής και τραχήλου μπορεί να χρησιμοποιηθεί η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία συνίσταται στην από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως 16 mg δεξαμεθαζόνης ημερησίως (π.χ. 8 mg δύο φορές την ημέρα) για 3 ημέρες, αρχίζοντας 1 ημέρα πριν από τη χορήγηση της docetaxel, εκτός εάν αυτό αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη, όπου γίνεται συνδυασμένη χρήση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, το προκαταρκτικό φαρμακευτικό σχήμα που συνιστάται είναι 8 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη, ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη χρήση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, το προκαταρκτικό φαρμακευτικό σχήμα που συνιστάται είναι 8 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.4).

Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας.

Η docetaxel χορηγείται ως έγχυση 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες.

Καρκίνος του μαστού

Στη συμπληρωματική θεραπεία εγχειρίσιμου και θετικών ή αρνητικών λεμφαδένων καρκίνου του μαστού η συνιστώμενη δοσολογία docetaxel είναι 75 mg/m² χορηγούμενη 1 ώρα μετά από τη χορήγηση 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους (δοσολογικό σχήμα TAC) (βλ. επίσης «Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής»). Για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού η συνιστώμενη δόση docetaxel χορηγούμενη ως μονοθεραπεία είναι 100 mg/m². Ως θεραπεία πρώτης γραμμής η docetaxel χορηγείται σε δόση 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin (50 mg/m²).

Σε συνδυασμό με trastuzumab η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 100 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες, με την trastuzumab χορηγούμενη εβδομαδιαίως. Στην πιλοτική μελέτη, η αρχική έγχυση docetaxel άρχισε την επόμενη ημέρα από την πρώτη δόση trastuzumab. Οι επόμενες δόσεις docetaxel χορηγήθηκαν αμέσως μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης trastuzumab, εφόσον η προηγούμενη δόση trastuzumab είχε γίνει καλά ανεκτή. Για τη δόση και τη χορήγηση της trastuzumab, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Σε συνδυασμό με capecitabine, η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 75 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες, συνδυαζόμενη με 1.250 mg/m² capecitabine δύο φορές ημερησίως (μέσα σε 30 λεπτά μετά από ένα γεύμα) για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από μία εβδομάδα διακοπής. Για τον υπολογισμό της δόσης capecitabine σύμφωνα με την επιφάνεια σώματος βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία προκειμένου να αντιμετωπιστούν για μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 75 mg/m² docetaxel ακολουθούμενο από 75 mg/m² cisplatin για 30-60 λεπτά. Για τη θεραπεία μετά από αποτυχία προηγούμενης χημειοθεραπείας που βασίζεται σε πλατίνα, η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m² ως μονοθεραπεία.

Καρκίνος του προστάτη

Μεταστατικός ανθεκτικός στον ενουχιισμό καρκίνος του προστάτη

Η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m² docetaxel. 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης χορηγούνται από του στόματος, 2 φορές ημερησίως, συνεχώς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Μεταστατικός ορμονοεναίσθητος καρκίνος του προστάτη

Η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m² docetaxel κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης μπορεί να χορηγηθούν από του στόματος, δύο φορές ημερησίως, συνεχώς.

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 75 mg/m² ως έγχυση 1 ώρας, που ακολουθείται από cisplatin 75 mg/m² ως έγχυση 1 έως 3 ωρών (και τα δύο την πρώτη ημέρα), που ακολουθούνται από 5-Fluorouracil 750 mg/m² ημερησίως που χορηγούνται ως 24ωρη συνεχής έγχυση για 5 ημέρες, ξεκινώντας από την αρχή της έγχυσης cisplatin. Η αγωγή επαναλαμβάνεται κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική αγωγή με αντιεμετικά και κατάλληλη ενυδάτωση για τη χορήγηση cisplatin. Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας (βλ. επίσης Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής).

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική αγωγή με αντιεμετικά και κατάλληλη ενυδάτωση (πριν από τη χορήγηση cisplatin και μετά από αυτή). Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας. Όλοι οι ασθενείς που είναι στο σκέλος της docetaxel και στις δύο μελέτες, TAX 323 και TAX 324, έλαβαν προληπτικά αντιβιοτικά.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)
Για τη θεραπεία εισαγωγής του ανεγχειρητού τοπικά προχωρημένου πλακώδους καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου (SCCHN), η συνιστώμενη δόση της docetaxel είναι 75 mg/m² ως έγχυση

διάρκειας 1 ώρας ακολουθούμενη από cisplatin 75 mg/m² εντός 1 ώρας, κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από 5-fluorouracil ως μία συνεχής έγχυση 750 mg/m² την ημέρα για πέντε ημέρες. Αυτό το σχήμα χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας. Έπειτα από τη χημειοθεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ακτινοθεραπεία.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)
Για τη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με τοπικά προχωρημένο (πρακτικά ανεγχείρητο, χαμηλής πιθανότητας ίαση μέσω χειρουργικής και στόχευση διατήρησης του οργάνου) πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN), η συνιστώμενη δόση της docetaxel είναι 75 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από cisplatin 100 mg/m² χορηγούμενη με έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες, ακολουθούμενη από 5-Fluorouracil ως συνεχής έγχυση 1.000 mg/m² ημερησίως από την 1η έως την 4η ημέρα. Αυτό το σχήμα χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Μετά από τη χημειοθεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν χημειοακτινοθεραπεία.

Σχετικά με τις ρυθμίσεις της δόσης της cisplatin και της 5-fluorouracil, βλέπε την αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής

Γενικά

Η docetaxel πρέπει να χορηγείται όταν ο αρχικός αριθμός των ουδετεροφίλων είναι ≥ 1.500 κύτταρα/mm³. Σε ασθενείς οι οποίες κατά τη θεραπεία με docetaxel παρουσίασαν είτε εμπύρετη ουδετεροπενία, αριθμό ουδετεροφίλων < 500 κύτταρα/mm³ για περισσότερο από μία εβδομάδα, είτε βαριές ή αθροιστικές δερματικές αντιδράσεις ή βαριά περιφερική νευροπάθεια η δόση της docetaxel θα πρέπει να μειώνεται από 100 mg/m² σε 75 mg/m² ή/και από 75 σε 60 mg/m². Εάν ένας ασθενής συνεχίζει να παρουσιάζει τις αντιδράσεις αυτές κατά τη χορήγηση 60 mg/m² η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Συμπληρωματική θεραπεία καρκίνου του μαστού

Το ενδεχόμενο χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF θα πρέπει να εξετάζεται στις ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία με docetaxel, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (TAC) για καρκίνο του μαστού. Στις ασθενείς οι οποίες παρουσιάζουν εμπύρετη ουδετεροπενία ή/και ουδετεροπενική λοίμωξη θα πρέπει να μειωθεί η δόση docetaxel που λαμβάνουν στα 60 mg/m² σε όλους τους επόμενους κύκλους (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Στις ασθενείς που παρουσιάζεται στοματίτιδα 3ου ή 4ου βαθμού πρέπει να μειώνεται η δόση στα 60 mg/m².

Σε συνδυασμό με cisplatin

Σε ασθενείς στους οποίους αρχικά η δόση ήταν 75 mg/m² docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και των οποίων οι κατώτερες τιμές των αιμοπεταλίων κατά τον προηγούμενο κύκλο της θεραπείας είναι < 25.000 κύτταρα/mm³ ή σε ασθενείς που παρουσιάζουν εμπύρετη ουδετεροπενία ή σε ασθενείς με βαριά, μη αιματολογική τοξικότητα, η δόση της docetaxel στους επόμενους κύκλους πρέπει να μειωθεί σε 65 mg/m². Σχετικά με την τροποποίηση της δόσης της cisplatin, ανατρέξτε στην αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Σε συνδυασμό με capecitabine

- Για τις τροποποιήσεις της δόσης, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine.
- Για ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν την πρώτη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 2 η οποία επιμένει κατά την επόμενη αγωγή με docetaxel/capecitabine, η αγωγή πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η τοξικότητα να μειωθεί σε βαθμού 0-1 και να συνεχιστεί με χορήγηση του 100% της αρχικής δόσης.
- Για ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν τη δεύτερη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 2 ή την πρώτη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 3, οποιαδήποτε χρονική περίοδο κατά τη διάρκεια του θεραπευτικού κύκλου, η θεραπεία πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η τοξικότητα να υποχωρήσει σε βαθμού 0-1, και μετά θα πρέπει να επαναληφθεί η θεραπεία με 55 mg/m² docetaxel.

- Για κάθε επακόλουθη εμφάνιση τοξικότητας ή για κάθε τοξικότητα βαθμού 4, η δόση της docetaxel θα πρέπει να διακοπεί.

Για τις τροποποιήσεις της δόσης της trastuzumab, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

Εάν παρουσιαστεί επεισόδιο εμπύρετης ουδετεροπενίας, παρατεταμένης ουδετεροπενίας ή ουδετεροπενικής λοίμωξης ανεξάρτητα από τη χρήση G-CSF, η δόση της docetaxel θα πρέπει να ελαττωθεί από 75 mg/m² σε 60 mg/m². Εάν παρουσιαστούν επακόλουθα επεισόδια επιπλεγμένης ουδετεροπενίας η δόση της docetaxel θα πρέπει να μειωθεί από 60 mg/m² σε 45 mg/m². Σε περίπτωση θρομβοπενίας σταδίου 4 η δόση docetaxel θα πρέπει να ελαττωθεί από 75 σε 60 mg/m². Δεν θα πρέπει να επαναχορηγούνται σε ασθενείς επακόλουθοι κύκλοι docetaxel μέχρις ότου τα ουδετερόφιλα επανέλθουν σε επίπεδο > 1.500 κύτταρα/mm³ και τα αιμοπετάλια επανέλθουν στο επίπεδο των > 100,000 κύτταρα/mm³. Διακόψτε τη θεραπεία εάν αυτές οι τοξικότητες εμμένουν (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστώμενες δοσολογικές τροποποιήσεις για τοξικότητες σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (5-FU):

| Τοξικότητα | Τροποποίηση δόσης |
|------------------------------------|--|
| Διάρροια βαθμού 3 | Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: στη συνέχεια μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%. |
| Διάρροια βαθμού 4 | Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης docetaxel και 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: διακοπή αγωγής. |
| Στοματίτιδα/βλενογονίτιδα βαθμού 3 | Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: διακοπή μόνο της 5-FU, σε όλους τους επακόλουθους κύκλους. Τρίτο επεισόδιο: μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%. |
| Στοματίτιδα/βλενογονίτιδα βαθμού 4 | Πρώτο επεισόδιο: διακοπή μόνο της 5-FU, σε όλους τους επακόλουθους κύκλους. Δεύτερο επεισόδιο: μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%. |

Για τις προσαρμογές της δόσης στη cisplatin και στην 5-fluorouracil, βλ. την αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Στις πιλοτικές μελέτες SCCHN σε ασθενείς, οι οποίοι εμφάνιζαν επιπλεγμένη ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένων παρατεταμένης ουδετεροπενίας, εμπύρετης ουδετεροπενίας ή λοίμωξης), υπήρχε σύσταση για τη χρήση G-CSF για την παροχή προφυλακτικής κάλυψης (π.χ. ημέρα 6-15) σε όλους τους επακόλουθους κύκλους.

Ειδικές κατηγορίες πληθυσμών:

Ασθενείς με ηπατική βλάβη

Με βάση φαρμακοκινητικά δεδομένα για τη docetaxel ως μονοθεραπεία 100 mg/m², σε ασθενείς με αύξηση τόσο στις τιμές των τρανσαμινασών (ALT και/ή AST) 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα (ULN) όσο και στις τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, η προτεινόμενη δοσολογία της docetaxel είναι 75 mg/m² (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης στο πλάσμα > ULN και/ή τιμές ALT και AST 3,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης 6 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για μείωση της δόσεως και η docetaxel δεν πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι απολύτως ενδεικνύομενο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική βλάβη που έλαβαν θεραπεία docetaxel σε συνδυασμό.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-φλουουρασιλ για τη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου, η πιλοτική κλινική μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ALT και/ή AST > 1,5 × ULN σε συνδυασμό με αλκαλική φωσφατάση > 2,5 × ULN, και χολερυθρίνη > 1 × ULN. Για αυτούς τους ασθενείς, δεν μπορεί να συστηθεί μείωση της δόσης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η docetaxel εκτός εάν ενδείκνυται αυστηρώς. Δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό στις άλλες ενδείξεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TAXOTERE στο ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα σε παιδιά ηλικίας από 1 μηνός έως κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμη εδραιωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του TAXOTERE στον παιδιατρικό πληθυσμό στις ενδείξεις του καρκίνου του μαστού, του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, του καρκίνου του προστάτη, του γαστρικού καρκινώματος και του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, εξαιρουμένου του λιγότερο διαφοροποιημένου ρινοφαρυγγικού καρκινώματος τύπου II και III.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Με βάση μία φαρμακοκινητική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, δεν προκύπτει η ανάγκη ειδικών οδηγιών για τη χρήση της docetaxel σε ηλικιωμένους.

Κατά τον συνδυασμό με capecitabine, σε ασθενείς 60 ετών και άνω, συνιστάται μείωση της αρχικής δόσης της capecitabine στο 75% (βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine).

Τρόπος χορήγησης

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία και χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στο τμήμα 6.1.

Η docetaxel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με αρχικό αριθμό ουδετεροφίλων < 1.500 κύτταρα/mm³.

Η docetaxel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Επίσης ισχύουν οι αντενδείξεις των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, όταν αυτά συνδυάζονται με docetaxel.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε καρκίνο του μαστού και σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή η οποία συνίσταται στην από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως 16 mg dexamethasone ημερησίως (δηλ. 8 mg BID), για 3 ημέρες αρχίζοντας 1 ημέρα πριν από τη χορήγηση της docetaxel, εκτός αν αυτό αντενδείκνυται, δύναται να περιορίσει την κατακράτηση υγρών και τη σοβαρότητα αυτής, καθώς επίσης και τη σοβαρότητα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Σε καρκίνο του προστάτη η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή είναι 8 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.2).

Αιματολογία

Η ουδετεροπενία είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της docetaxel. Ο αριθμός των ουδετεροφίλων πέφτει στις κατώτερες τιμές (ναδίρ) κατά μέσον όρο την έβδομη ημέρα μετά τη χορήγηση της docetaxel, όμως αυτό το διάστημα μπορεί να είναι μικρότερο σε ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί εντατική θεραπευτική αγωγή. Κατά τη διάρκεια της αγωγής με docetaxel πρέπει να διεξάγεται συχνά πλήρης αιματολογικός έλεγχος. Η docetaxel θα πρέπει να

επαναχορηγείται στους ασθενείς όταν ο αριθμός των ουδετεροφίλων επανέλθει σε ένα επίπεδο $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε περίπτωση σοβαρής ουδετεροπενίας (< 500 ουδετερόφιλα/ mm^3 για επτά ή περισσότερες ημέρες) κατά την πορεία μίας συνεδρίας με docetaxel, συνιστάται μείωση της δοσολογίας για τους επόμενους κύκλους θεραπείας ή η χρήση κατάλληλης συμπτωματικής αγωγής για την αντιμετώπισή της (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (TCF), εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε χαμηλότερα ποσοστά όταν οι ασθενείς λάμβαναν προληπτικά G-CSF. Ασθενείς υπό αγωγή με TCF θα πρέπει να λαμβάνουν προληπτικά G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος επιπλεγμένης ουδετεροπενίας (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη). Ασθενείς που λαμβάνουν TCF θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (TAC), εμπύρετη ουδετεροπενία ή/και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκαν σε χαμηλότερα ποσοστά όταν οι ασθενείς λάμβαναν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF. Το ενδεχόμενο χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία με TAC για τον καρκίνο του μαστού προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος επιπλεγμένης ουδετεροπενίας (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη). Ασθενείς που λαμβάνουν TAC θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Γαστρεντερικές αντιδράσεις

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ουδετεροπενία, ιδιαίτερα σε κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών. Αν και η πλειοψηφία των περιπτώσεων εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια του πρώτου ή του δεύτερου κύκλου θεραπείας με σχήμα που περιέχει docetaxel, η εντεροκολίτιδα θα μπορούσε να αναπτυχθεί ανά πάσα στιγμή και θα μπορούσε να οδηγήσει σε θάνατο ήδη από την πρώτη ημέρα που παρουσιάστηκε. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πρώιμες εκδηλώσεις σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.2, 4.4 Αιματολογία και 4.8).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την πιθανότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας ιδιαίτερος κατά τη διάρκεια της πρώτης και της δεύτερης έγχυσης. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να παρατηρηθούν μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της χορήγησης της docetaxel, συνεπώς θα πρέπει να είναι διαθέσιμα τα απαραίτητα μέσα για την αντιμετώπιση υπότασης και βρογχόσπασμου. Στην περίπτωση εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας, τα ήπια συμπτώματα, όπως έξαψη ή εντοπισμένες δερματικές αντιδράσεις, δεν απαιτούν διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, σοβαρές αντιδράσεις όπως σοβαρή υπόταση, βρογχόσπασμος ή γενικευμένο εξάνθημα/ερύθημα, απαιτούν άμεση διακοπή της χορήγησης της docetaxel κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Ασθενείς που έχουν παρουσιάσει σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας δεν θα πρέπει να υποβληθούν ξανά σε αγωγή με docetaxel. Ασθενείς οι οποίοι έχουν εμφανίσει προηγούμενος αντίδραση υπερευαισθησίας στην πακλιταξέλη μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης αντίδρασης υπερευαισθησίας στη docetaxel, συμπεριλαμβανομένης της αντίδρασης υπερευαισθησίας βαρύτερης μορφής. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας με docetaxel.

Δερματικές αντιδράσεις

Παρατηρήθηκε εντοπισμένο δερματικό ερύθημα των άκρων (παλάμες των χεριών και πέλματα των ποδιών) με οίδημα ακολουθούμενο από απολέπιση. Αναφέρθηκαν σοβαρά συμπτώματα, όπως εξανθήματα ακολουθούμενα από απολέπιση, τα οποία οδήγησαν σε προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της αγωγής με docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.2).

Έχουν αναφερθεί Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις (SCAR) όπως το Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) και η Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) με τη θεραπεία με docetaxel. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα σοβαρών εκδηλώσεων του δέρματος και να παρακολουθούνται στενά. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή του docetaxel.

Κατακράτηση υγρών

Ασθενείς με σοβαρή κατακράτηση υγρών όπως υπεζωκοτική συλλογή (πλευριτικό εξίδρωμα ή διίδρωμα), περικαρδιακή συλλογή (εξίδρωμα ή διίδρωμα) και ασκίτη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Διαταραχές του αναπνευστικού

Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, διάμεση πνευμονία/πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονική ίνωση και αναπνευστική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί και μπορεί να σχετίζονται με θανατηφόρο έκβαση. Περιστατικά πνευμονίτιδας από ακτινοβολία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ακτινοθεραπεία.

Εάν αναπτυχθούν νέα ή επιδεινωθούν τα πνευμονικά συμπτώματα, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, να διερευνώνται άμεσα και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Η διακοπή της αγωγής με docetaxel συστήνεται μέχρι να είναι διαθέσιμη η διάγνωση. Έγκαιρη χρήση υποστηρικτικών μέτρων φροντίδας μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της κατάστασης. Το όφελος της επανάληψης της θεραπείας με docetaxel θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς που τους έχουν χορηγηθεί 100 mg/m² docetaxel ως μονοθεραπεία και έχουν τιμές τρανσαμινασών (ALT και/ή AST) 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και ταυτοχρόνως εμφανίζουν τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα (ULN), υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως θάνατοι λόγω τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας και γαστρεντερικής αιμορραγίας που μπορεί να είναι θανατηφόρα, εμπύρετης ουδετεροπενίας, λοιμώξεων, θρομβοπενίας, στοματίτιδας και εξασθένησης. Συνεπώς, η προτεινόμενη δοσολογία της docetaxel σε ασθενείς με υψηλές τιμές στις εξετάσεις που διεξάγονται για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας (LFTs) είναι 75 mg/m² και αυτές οι εξετάσεις (LFTs) πρέπει να διεξάγονται στην αρχή της θεραπείας και πριν την έναρξη κάθε κύκλου (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με υψηλές τιμές χολερυθρίνης στο πλάσμα και/ή τιμές ALT και AST 3,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και οι οποίοι ταυτοχρόνως εμφανίζουν τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 6 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για μείωση της δόσεως και η docetaxel δεν θα πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι απολύτως ενδεικνύομενο.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-Fluorouracil για τη θεραπεία ασθενών με αδenoκαρκίνωμα στομάχου, η πιλοτική κλινική μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ALT και/ή AST > 1,5 × ULN σε συνδυασμό με αλκαλική φωσφατάση > 2,5 × ULN, και χολερυθρίνη > 1 × ULN. Για αυτούς τους ασθενείς, δεν μπορεί να συστηθεί μείωση της δόσης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το docetaxel εκτός εάν ενδείκνυται αυστηρώς.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική βλάβη που έλαβαν θεραπεία docetaxel σε συνδυασμό στις άλλες ενδείξεις.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας που έλαβαν θεραπεία docetaxel.

Νευρικό σύστημα

Η ανάπτυξη σοβαρής περιφερικής νευροτοξικότητας απαιτεί μείωση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Καρδιοτοξικότητα

Καρδιακή ανεπάρκεια έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν docetaxel σε συνδυασμό με trastuzumab, ιδιαίτερα μετά από χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη (doxorubicin ή epirubicin). Αυτή μπορεί να είναι μέτρια έως σοβαρή και έχει σχετιστεί με θάνατο (βλ. παράγραφο 4.8).

Όταν οι ασθενείς είναι υποψήφιοι για θεραπεία με docetaxel σε συνδυασμό με trastuzumab θα πρέπει να υποβάλλονται σε αρχική αξιολόγηση της καρδιάς. Η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται περαιτέρω κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. κάθε τρεις μήνες), προκειμένου να βοηθήσει στην αναγνώριση των ασθενών που αναπτύσσουν καρδιακή δυσλειτουργία. Για περισσότερες λεπτομέρειες, ανατρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Έχει αναφερθεί κοιλιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας (ενίοτε θανατηφόρος) σε ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με άλλα σχήματα που περιλαμβάνουν δοξορουβικίνη, 5-φθοριουρακίλη και/ή κυκλοφωσφαμίδη (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνιστάται η καρδιολογική εκτίμηση κατά την έναρξη της αγωγής.

Οφθαλμικές διαταραχές

Κυστεοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας (Cystoid macular oedema, CMO) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν docetaxel. Ασθενείς με επηρεασμένη όραση θα πρέπει να υποβληθούν σε άμεση και πλήρη οφθαλμολογική εξέταση. Σε περίπτωση που διαγνωστεί CMO, η αγωγή με docetaxel θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

Δεύτερη πρωτοπαθής κακοήθεια

Έχουν αναφερθεί δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες όταν η docetaxel χορηγήθηκε σε συνδυασμό με αντικαρκινικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες. Οι δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (συμπεριλαμβανομένης της οξείας μυελοβλαστικής λευχαιμίας, του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και του μη Hodgkin λεμφώματος) μπορεί να εμφανιστούν αρκετούς μήνες ή χρόνια μετά τη θεραπεία που περιέχει docetaxel. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο όγκου λύσης

Το σύνδρομο λύσης όγκου έχει αναφερθεί με ντοσεταξέλη μετά τον πρώτο ή τον δεύτερο κύκλο (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο να εμφανίσουν σύνδρομο λύσης όγκου (π.χ. με νεφρική δυσλειτουργία, υπερουριχαιμία, ευμεγέθη όγκο, ταχεία εξέλιξη) πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται η διόρθωση της αφυδάτωσης και η θεραπεία των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Άλλες προειδοποιήσεις

Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας τόσο από τους άνδρες όσο και από τις γυναίκες και για τους άνδρες τουλάχιστον για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Η ταυτόχρονη χρήση docetaxel με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, και βορικοναζόλη) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιπρόσθετες προφυλάξεις ως προς τη χρήση σε συμπληρωματική θεραπεία καρκίνου του μαστού

Επιπελεγμένη ουδετεροπενία

Σε ασθενείς οι οποίες παρουσιάζουν επιπεπλεγμένη ουδετεροπενία (παρατεταμένη ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία ή λοίμωξη) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η χρήση G-CSF και η μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Γαστρεντερικές αντιδράσεις

Συμπτώματα όπως πρώιμο κοιλιακό άλγος και ευαισθησία, πυρετός, διάρροια με ή χωρίς ουδετεροπενία μπορεί να είναι πρώιμες εκδηλώσεις σοβαρής τοξικότητας από το γαστρεντερικό και πρέπει να εκτιμώνται και να αντιμετωπίζονται άμεσα.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ)

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και κατά την περίοδο παρακολούθησης. Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με το σχήμα TAC για καρκίνο του μαστού με θετικούς λεμφαδένες, ο κίνδυνος ΣΚΑ έχει δείχθει ότι είναι υψηλότερος κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την αγωγή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Ασθενείς με λεμφαδένες 4+

Επειδή το όφελος που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στην ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) και στη συνολική επιβίωση (OS), η θετική σχέση όφελους/κινδύνου για το TAC σε ασθενείς με λεμφαδένες 4+ δεν καταδείχθηκε πλήρως στην τελική ανάλυση (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι

Προφυλάξεις για χρήση στην επικουρική θεραπεία του καρκίνου του μαστού Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με τη χρήση της docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών.

Προφυλάξεις για χρήση σε ανθεκτικό στον ενουχισμό καρκίνο του προστάτη

Σε μια μελέτη για καρκίνο του προστάτη, από τους 333 ασθενείς στους οποίους χορηγήτο docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, οι 209 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι και οι 68 ασθενείς ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών. Στους ασθενείς στους οποίους χορηγήτο η docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, η επίπτωση αλλοίωσης των νυχιών που σχετίζεται με τη θεραπεία εμφανίστηκε σε ποσοστό $\geq 10\%$ των ασθενών που ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι έναντι των νεότερων ασθενών. Η επίπτωση πυρετού, διάρροιας, ανορεξίας και περιφερικού οιδήματος που σχετίζεται με τη θεραπεία εμφανίστηκε σε ποσοστό $\geq 10\%$ των ασθενών που ήταν ηλικίας 75 ετών ή και μεγαλύτεροι έναντι εκείνων που ήταν ηλικίας μικρότερης των 65 ετών.

Προφυλάξεις για χρήση σε ορμονο-ευαίσθητο καρκίνο του προστάτη

Σε μία μελέτη για τον ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (STAMPEDE), από τους 545 ασθενείς στους οποίους χορηγήτο docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, οι 296 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι και οι 48 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών ή και μεγαλύτεροι. Περισσότεροι ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών στον σκέλος docetaxel ανέφεραν αντίδραση υπερευαισθησίας, ουδετεροπενία, αναιμία, κατακράτηση υγρών, δύσπνοια και μεταβολές των νυχιών σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Καμία από αυτές τις αυξήσεις σε συχνότητα δεν έφθασε το 10% της διαφοράς με τον σκέλος ελέγχου. Σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς, αναφέρθηκαν ουδετεροπενία, αναιμία, διάρροια, δύσπνοια και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης (τουλάχιστον 10% υψηλότερη).

Προφυλάξεις για χρήση σε αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Μεταξύ των 300 (221 ασθενείς από τη μελέτη φάσης III και 79 ασθενείς από τη μελέτη φάσης II) ασθενών υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil στη μελέτη για τον καρκίνο του στομάχου, 74 ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι και 4 ασθενείς ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Η επίπτωση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μεγαλύτερη στους ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους νεότερους. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών (όλοι οι βαθμοί): λήθαργος, στοματίτιδα, ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε ποσοστά $\geq 10\%$, υψηλότερα σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερους σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς υπό αγωγή με TCF θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 13% (w/w) αιθανόλη (οινόπνευμα) 95% v/v, δηλαδή έως και 252 mg αιθανόλης 95% v/v ανά φιαλίδιο διαλύτη, το οποίο ισοδυναμεί με 6 ml μύρας ή 2,6 ml κρασιού.

Βλαβερό για εκείνα τα άτομα που πάσχουν από αλκοολισμό.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως είναι οι ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πιθανές επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ποσότητα του οινόπνευματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει τη δράση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι ο μεταβολισμός της docetaxel μπορεί να τροποποιηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών οι οποίες επάγουν, αναστέλλουν ή μεταβολίζονται (και επομένως μπορεί να προκαλέσουν ανταγωνιστική αναστολή του ενζύμου) από το κυτόχρωμα P450-3A όπως ciclosporine, ketoconazole και erythromycin. Κατά συνέπεια, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συγχορήγηση της docetaxel με τα προαναφερθέντα φαρμακευτικά προϊόντα, διότι υπάρχει πιθανότητα σημαντικής αλληλεπίδρασης.

Στην περίπτωση συνδυασμού με αναστολείς του CYP3A4, η εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων από την docetaxel μπορεί να αυξηθεί, ως αποτέλεσμα του μειωμένου μεταβολισμού. Εάν η ταυτόχρονη χρήση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 (π.χ., κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, και βορικοναζόλη) δεν μπορεί να αποφευχθεί, απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση και μία προσαρμογή της δόσολογίας της docetaxel μπορεί να είναι κατάλληλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη με 7 ασθενείς, η συγχορήγηση docetaxel με τον ισχυρό CYP3A4 αναστολέα κετοκοναζόλη οδηγεί σε μία σημαντική μείωση στην κάθαρση docetaxel κατά 49%.

Η φαρμακοκινητική της docetaxel σε παρουσία πρεδνιζόνης μελετήθηκε σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Η docetaxel μεταβολίζεται από το CYP3A4 ενώ η πρεδνιζόνη είναι γνωστό ότι επάγει το CYP3A4. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel.

Η docetaxel συνδέεται ισχυρώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (> 95%). Αν και η πιθανότητα *in vivo* αλληλεπίδρασης της docetaxel με ταυτοχρόνως συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν έχει διερευνηθεί επίσημα, *in vitro* μελέτες αλληλεπίδρασης της docetaxel με παράγοντες που συνδέονται ισχυρά με τις πρωτεΐνες, όπως erythromycin, diphenhydramine, propranolol, propafenone, phenytoin, salicylate, sulfamethoxazole και sodium valproate, δεν επηρέασαν την πρωτεϊνική σύνδεση της docetaxel. Επιπροσθέτως, η dexamethasone δεν επηρέασε την πρωτεϊνική σύνδεση της docetaxel. Η docetaxel δεν επηρέασε την πρωτεϊνική σύνδεση της διγίτοζίνης.

Οι φαρμακοκινητικές της docetaxel, της doxorubicin και της κυκλοφωσφαμίδης δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση τους. Περιορισμένα δεδομένα από μια μη ελεγχόμενη μελέτη υποδεικνύουν μια αλληλεπίδραση μεταξύ της docetaxel και της carboplatin. Κατά τον συνδυασμό με docetaxel, η κάθαρση της carboplatin ήταν κατά 50% περίπου υψηλότερη συγκρινόμενη με τις τιμές που είχαν αναφερθεί κατά τη μονοθεραπεία με carboplatin.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν πληροφορίες από τη χρήση της docetaxel σε έγκυες γυναίκες. Σε αρουραίους και κουνέλια φάνηκε ότι η docetaxel είναι εμβρυοτοξική και μειώνει τη γονιμότητα στους αρουραίους. Όπως και άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα έτσι και η docetaxel μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο έμβryo όταν χορηγηθεί σε εγκύους. Κατά συνέπεια, η docetaxel δεν πρέπει να χορηγείται στην περίοδο της εγκυμοσύνης εκτός εάν ενδείκνυται σαφώς.

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε ηλικία τεκνοποίησης και λαμβάνουν docetaxel πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες και να ειδοποιούν εγκαίρως τον ιατρό τους σε περίπτωση που αυτό συμβεί.

Θηλασμός

Η docetaxel είναι μία λιπόφιλη ουσία αλλά δεν είναι γνωστό κατά πόσο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο νεογνό, ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με docetaxel.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Πρέπει να χρησιμοποιείται μία αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Γονιμότητα

Σε μη κλινικές μελέτες, η docetaxel παρουσιάζει γονοτοξικότητα και μπορεί να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Επομένως, σε άνδρες που λαμβάνουν docetaxel συστήνεται να μην αποκτήσουν παιδί κατά τη διάρκεια και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία και να συμβουλευτούν σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος πριν τη θεραπεία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η ποσότητα του οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Επομένως οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για την πιθανή επίπτωση της ποσότητας του αλκοόλ και τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων, και να λαμβάνουν συμβουλές ώστε να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα εάν εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας για όλες τις ενδείξεις

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν ότι είναι πιθανό ή δυνατό να συνδέονται με τη χορήγηση της docetaxel συλλέχθηκαν από:

- 1.312 και 121 ασθενείς που έλαβαν 100 mg/m² και 75 mg/m² docetaxel ως μονοθεραπεία, αντίστοιχα.
- 258 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin.
- 406 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin.
- 92 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με την docetaxel σε συνδυασμό με την trastuzumab.
- 255 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με capecitabine.
- 332 ασθενείς (TAX327) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη (παρουσιάζονται οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).

- 1276 ασθενείς (744 και 532 από την TAX 316 και την GEICAM 9805 αντίστοιχα) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (παρουσιάζονται οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).
- 300 ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα στομάχου (221 ασθενείς από τη μελέτη φάσης III και 79 ασθενείς από τη μελέτη φάσης II) που λάμβαναν docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (εμφανίστηκαν κλινικά σημαντικές σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες).
- 174 και 251 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (παρουσιάζονται οι κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).
- 545 ασθενείς (μελέτη STAMPEDE) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και ADT.

Αυτές οι αντιδράσεις περιγράφονται εφαρμόζοντας τα Κριτήρια Συνήθους Τοξικότητας του National Institute of Canada (NCI) (βαθμός 3 = G3, βαθμός 3-4 = G3/4, βαθμός 4 = G4), την ορολογία COSTART και MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις της docetaxel μόνο είναι: ουδετεροπενία [η οποία ήταν αντιστρεπτή και μη αθροιστική· Ο μέσος χρόνος για την πτώση στην ελάχιστη τιμή ήταν 7 ημέρες και η μέση διάρκεια της σοβαρής ουδετεροπενίας (< 500 ουδετερόφιλα/ mm^3) ήταν 7 ημέρες.], αναιμία, αλωπεκία, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, διάρροια και εξασθένηση. Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της docetaxel μπορεί να αυξηθεί όταν η docetaxel χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Για το συνδυασμό με την trastuzumab παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες (όλοι οι βαθμοί) που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 10\%$. Παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (40% έναντι 31%) και ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 4 (34% έναντι 23%) στο σκέλος του συνδυασμού με την trastuzumab συγκρινόμενο με την docetaxel ως μονοθεραπεία.

Για το συνδυασμό με capecitabine, παρουσιάζονται οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή ($\geq 5\%$) και αναφέρθηκαν σε μία δοκιμή φάσης III σε ασθενείς με καρκίνο μαστού στις οποίες είχε αποτύχει η θεραπεία με ανθρακυκλίνη (βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine).

Για το συνδυασμό με ADT και με πρεδνιζόνη ή με πρεδνιζολόνη (μελέτη STAMPEDE) παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των 6 κύκλων θεραπείας με docetaxel και έχουν τουλάχιστον 2% υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στο σκέλος θεραπείας με docetaxel συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου, χρησιμοποιώντας την CTCAE κλίμακα βαθμολόγησης.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται συχνά με docetaxel:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν γενικά εμφανιστεί λίγα λεπτά μετά την έναρξη της έγχυσης της docetaxel ενώ συνήθως ήταν ήπιες έως μέτριες. Τα συχνότερα αναφερθέντα συμπτώματα είναι έξαψη, εξάνθημα με ή χωρίς κνησμό, σφίξιμο στο στήθος, οσφυαλγία, δύσπνοια και πυρετός ή ρίγη. Οι σοβαρές αντιδράσεις χαρακτηρίστηκαν από υπόταση και/ή βρογχόσπασμο ή γενικευμένο εξάνθημα/ερύθημα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η εμφάνιση σοβαρής περιφερικής νευροτοξικότητας απαιτεί ελάττωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Ήπια έως μέτρια νευροαισθητικά σημεία που χαρακτηρίζονται από παραισθησία, δυσαισθησία ή άλγος συμπεριλαμβανομένου αισθήματος καύσου. Νευροκινητικά φαινόμενα που χαρακτηρίζονται κυρίως από αδυναμία.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Αναστρέψιμες δερματικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν και χαρακτηρίστηκαν γενικά ως ήπιες ή μέτριες. Αντιδράσεις χαρακτηριζόμενες από εξάνθημα στο οποίο συμπεριλαμβάνονται εντοπισμένα εξανθήματα κυρίως στα πόδια και στα χέρια (συμπεριλαμβανομένου σοβαρού συνδρόμου στα χέρια και στα πόδια), όπως επίσης και στους βραχίονες, το πρόσωπο ή το θώρακα και συχνά συνοδεύονται από κνησμό. Γενικά τα εξανθήματα εμφανίζονται εντός μιας εβδομάδας από την έγχυση docetaxel. Λιγότερο συχνά αναφέρθηκαν σοβαρά συμπτώματα, όπως εξανθήματα ακολουθούμενα από απολέπιση, τα οποία σπανίως οδήγησαν σε προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της αγωγής με docetaxel (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Σοβαρές διαταραχές στα νύχια που χαρακτηρίζονται από υπόχρωση ή υπέρχρωση και ορισμένες φορές από άλγος και ονυχόλυση.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Οι αντιδράσεις της θέσης έγχυσης ήταν γενικά ήπιες και συμπεριέλαβαν υπέρχρωση, φλεγμονή, ερυθρότητα ή ξηρότητα του δέρματος, φλεβίτιδα ή εξαγγείωση και φλεβική εξοίδηση. Έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών συμπεριλαμβανομένων συμβαμάτων όπως περιφερικό οίδημα και λιγότερο συχνά υπεζωκοτική συλλογή, περικαρδιακή συλλογή, ασκίτης και αύξηση βάρους. Το περιφερικό οίδημα συνήθως αρχίζει από τα κάτω άκρα και μπορεί να γενικευθεί μαζί με αύξηση βάρους 3 κιλών ή παραπάνω. Η κατακράτηση υγρών είναι αθροιστική όσον αφορά τη συχνότητα και τη σοβαρότητα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για το TAXOTERE 100 mg/m² ως μονοθεραπεία

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοιμώξεις (G3/4: 5,7%, συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας και της πνευμονίας, θανατηφόρες στο 1,7% των περιπτώσεων) | Λοίμωξη σχετιζόμενη με G4 ουδετεροπενία (G3/4: 4,6%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G4: 76,4%), Αναιμία (G3/4: 8,9%), Εμπύρετη ουδετεροπενία | Θρομβοπενία (G4: 0,2%) | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Υπερευαισθησία (G3/4: 5,3%) | | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|---|-----------------------------------|
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3: 4,1%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 4%), Δυσγευσία (σοβαρή: 0,07%) | | |
| Καρδιακές διαταραχές Αγγειακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 0,7%) Υπόταση, Υπέρταση, Αιμορραγία | Καρδιακή ανεπάρκεια |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Δύσπνοια (σοβαρή: 2,7%) | | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Στοματίτιδα (G3/4: 5,3%), Διάρροια (G3/4: 4%), Ναυτία (G3/4: 4%), Έμετος (G3/4: 3%) | Δυσκοιλιότητα (σοβαρή: 0,2%), Κοιλιακό άλγος (σοβαρό: 1%), Αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα (σοβαρή: 0,3%) | Οισοφαγίτιδα (σοβαρή: 0,4%) |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Δερματικές αντιδράσεις (G3/4: 5,9%), Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 2,6%) | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία (σοβαρή: 1,4%) | Αρθραλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 6,5%), Εξασθένηση (σοβαρή: 11,2%), Άλγος | Αντιδράσεις της θέσης έγχυσης, Θωρακικό άλγος που δεν σχετίζεται με την καρδιά (σοβαρό: 0,4%) | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (< 5%), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (< 4%), G3/4 Αύξηση της AST (< 3%), G3/4 Αύξηση της ALT (< 2%) | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για το TAXOTERE 100 mg/m² ως μονοθεραπεία.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: Αιμορραγικά επεισόδια συνδεδεμένα με βαθμού 3/4 θρομβοπενία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Δεδομένα αναστρέψιμότητας είναι διαθέσιμα για το 35,3% των ασθενών που ανέπτυξαν νευροτοξικότητα μετά τη χορήγηση μονοθεραπείας docetaxel 100 mg/m². Αυτά τα περιστατικά αναστράφηκαν αυτομάτως εντός 3 μηνών.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ σπάνιες: μία περίπτωση αλωπεκίας η οποία δεν ήταν αναστρέψιμη στο τέλος της μελέτης. Το 73% των δερματικών αντιδράσεων ήταν αναστρέψιμες μέσα σε 21 ημέρες.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Η μέση αθροιστική δόση έως τη διακοπή της θεραπείας ήταν πάνω από 1000 mg/m² και ο μέσος χρόνος έως την αναστροφή της κατακράτησης υγρών ήταν 16,4 εβδομάδες (εύρος 0 έως 42 εβδομάδες). Η έναρξη μέτριας και σοβαρής κατακράτησης υγρών καθυστερεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προκαταρκτική αγωγή (μέση αθροιστική δόση: 818,9 mg/m²) σε σύγκριση με ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε προκαταρκτική αγωγή (μέση αθροιστική δόση: 489,7 mg/m²). Εντούτοις, έχει αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια των πρώτων κύκλων της θεραπείας.

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα για το TAXOTERE 75 mg/m² ως μονοθεραπεία

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοιμώξεις (G3/4: 5%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G4: 54,2%), Αναιμία (G3/4: 10,8%), Θρομβοπενία (G4: 1,7%) | Εμπύρετη ουδετεροπενία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (όχι σοβαρή) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 0,8%) | Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 2,5%) |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (όχι σοβαρή) |
| Αγγειακές διαταραχές | | Υπόταση |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 3,3%), Στοματίτιδα (G3/4: 1,7%), Έμετος (G3/4: 0,8%), Διάρροια (G3/4: 1,7%) | Δυσκοιλιότητα |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Δερματικές αντιδράσεις (G3/4: 0,8%) | Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,8%) |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Μυαλγία |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (σοβαρή: 12,4%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,8%), Άλγος | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (< 2%) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνου του μαστού για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|---|---|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 7,8%) | | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G4: 91,7%), Αναιμία (G3/4: 9,4%), Εμπύρετη ουδετεροπενία, Θρομβοπενία (G4: 0,8%) | | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (G3/4: 1,2%) | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | | Ανορεξία | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3: 0,4%) | Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0,4%) | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Καρδιακή ανεπάρκεια, Αρρυθμία (όχι σοβαρή) | |
| Αγγειακές διαταραχές | | | Υπόταση |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 5%), Στοματίτιδα (G3/4: 7,8%), Διάρροια (G3/4: 6,2%), Έμετος (G3/4: 5%), Δυσκοιλιότητα | | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,4%), Δερματικές αντιδράσεις (όχι σοβαρές) | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Μυαλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (σοβαρή: 8,1%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 1,2%), Άλγος | Αντιδράσεις της θέσης έγχυσης | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (< 2,5%), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (< 2,5%) | G3/4 Αύξηση της AST (< 1%), G3/4 Αύξηση της ALT (< 1%) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με cisplatin

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 5,7%) | | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G4: 51,5%), Αναιμία (G3/4: 6,9%), Θρομβοπενία (G4: 0,5%) | Εμπύρετη ουδετεροπενία | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Υπερευαισθησία (G3/4: 2,5%) | | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3: 3,7%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 2%) | | |
| | | | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 0,7%) | Καρδιακή ανεπάρκεια |
| Αγγειακές διαταραχές | | Υπόταση (G3/4: 0,7%) | |
| | | | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 9,6%), Έμετος (G3/4: 7,6%), Διάρροια (G3/4: 6,4%), Στοματίτιδα (G3/4: 2%) | Δυσκοιλιότητα | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,7%), Δερματικές αντιδράσεις (G3/4: 0,2%) | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία (σοβαρή: 0,5%) | | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (σοβαρή: 9,9%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,7%), Πυρετός (G3/4: 1,2%) | Αντιδράσεις της θέσης έγχυσης, Άλγος | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (2,1%), G3/4 Αύξηση της ALT (1,3%) | G3/4 Αύξηση της AST (0,5%), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (0,3%) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για το

TAXOTERE 100 mg/m² σε συνδυασμό με trastuzumab

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|-------------------------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 32%), Εμπύρετη ουδετεροπενία (συμπεριλαμβάνεται η ουδετεροπενία που σχετίζεται με τον πυρετό και τη χρήση αντιβιοτικών) ή ουδετεροπενική σηψαιμία | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Αϋπνία | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Παραισθησία, κεφαλαλγία, δυσγευσία, υπαισθησία | |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Δακρύρροια αυξημένη, επιπεφυκίτιδα | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Καρδιακή ανεπάρκεια |
| Αγγειακές διαταραχές | Λεμφοίδημα | |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Επίσταξη, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, ρινοφαρυγγίτιδα, δύσπνοια, βήχας, ρινόρροια | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, ερύθημα, εξάνθημα, διαταραχές των ονύχων | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία, αρθραλγία, άλγος στα άκρα, οστικός πόνος, οσφυαλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση, περιφερικό οίδημα, πυρετός, κόπωση, φλεγμονή βλεννογόνου, άλγος, νόσος ομοιάζουσα με γρίπη, θωρακικό άλγος, ρίγη | Λήθαργος |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Αύξηση σωματικού βάρους | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για το TAXOTERE 100 mg/m² σε συνδυασμό με trastuzumab

Καρδιακές διαταραχές

Συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε στο 2,2% των ασθενών που έλαβαν docetaxel μαζί με trastuzumab συγκρινόμενη με 0% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε docetaxel ως μονοθεραπεία. Στο σκέλος της docetaxel μαζί με trastuzumab ποσοστό 64% έλαβαν προηγούμενος ανθρακυκλίνη ως συμπληρωματική θεραπεία σε σύγκριση με ποσοστό 55% στο σκέλος της docetaxel, ως μονοθεραπεία.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές: Η τοξικότητα του αίματος ήταν αυξημένη στις ασθενείς που έλαβαν trastuzumab και docetaxel συγκρινόμενη με την docetaxel ως μονοθεραπεία (32% ουδετεροπενία βαθμού 3/4 έναντι 22%, εφαρμόζοντας τα κριτήρια NCI-CTC). Αυτό είναι πιθανό να αποτελεί υποτίμηση της κατάστασης εφόσον η docetaxel μόνη της σε δόση 100 mg/m² είναι γνωστό ότι οδηγεί σε ουδετεροπενία στο 97% των ασθενών, 76% βαθμού 4, με βάση τις χαμηλότερες αιματολογικές εξετάσεις. Η συχνότητα εμπύρετης ουδετεροπενίας/ουδετεροπενικής σηψαιμίας επίσης αυξήθηκε σε

ασθενείς που έλαβαν Herceptin μαζί με docetaxel (23% έναντι 17% των ασθενών που έλαβαν docetaxel ως μονοθεραπεία).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με capecitabine

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | | Καντιντίαση του στόματος (G3/4: < 1%) |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 63%), Αναιμία (G3/4: 10%) | Θρομβοπενία (G3/4: 3%) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 1%), Μειωμένη όρεξη | Αφυδάτωση (G3/4: 2%) |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Δυσγευσία (G3/4: < 1%), Παραίσθησία (G3/4: < 1%) | Ζάλη, Κεφαλαλγία (G3/4: < 1%), Περιφερική νευροπάθεια |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Δακρύρροια αυξημένη | |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Φαρυγγολαρυγγικό άλγος (G3/4: 2%) | Δύσπνοια (G3/4: 1%), Βήχας (G3/4: < 1%), Επίσταξη (G3/4: < 1%) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Στοματίτιδα (G3/4: 18%), Διάρροια (G3/4: 14%), Ναυτία (G3/4: 6%), Έμετος (G3/4: 4%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 1%), Κοιλιακό άλγος (G3/4: 2%), Δυσπεψία | Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Ξηροστομία |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Σύνδρομο χεριού-ποδιού (G3/4: 24%), Αλωπεκία (G3/4: 6%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 2%) | Δερματίτιδα, Ερυθρηματώδες εξάνθημα (G3/4: < 1%), Δυσχρωματισμός ονύχων, Ονυχόλυση (G3/4: 1%) |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία (G3/4: 2%), Αρθραλγία (G3/4: 1%) | Άλγος στα άκρα (G3/4: < 1%), Οσφυαλγία (G3/4: 1%) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (G3/4: 3%), Πυρετός (G3/4: 1%), Κόπωση/αδυναμία (G3/4: 5%), Περιφερικό οίδημα (G3/4: 1%) | Λήθαργος, Άλγος |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | Μειωμένο σωματικό βάρος, G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (9%) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον μεταστατικό ανθεκτικό στον ενουχισμό καρκίνο του προστάτη για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με prednisone ή prednisolone

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|---|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 3,3%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 32%), Αναιμία (G3/4: 4,9%) | Θρομβοπενία (G3/4: 0,6%), Εμπύρετη ουδετεροπενία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού | | Υπερευαισθησία (G3/4: 0,6%) |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|---|
| συστήματος | | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 1,2%), Δυσγευσία (G3/4: 0%) | Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0%) |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Δακρύρροια αυξημένη (G3/4: 0,6%) |
| Καρδιακές διαταραχές | | Μείωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας της καρδιάς (G3/4: 0,3%) |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | | Επίσταξη (G3/4: 0%), Δύσπνοια (G3/4: 0,6%), Βήχας (G3/4: 0%) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 2,4%), Διάρροια (G3/4: 1,2%), Στοματίτιδα/Φαρυγγίτιδα (G3/4: 0,9%), Έμετος (G3/4: 1,2%) | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (όχι σοβαρές) | Αποφολιδωτικό εξάνθημα (G3/4: 0,3%) |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Αρθραλγία (G3/4: 0,3%), Μυαλγία (G3/4: 0,3%) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Κόπωση (G3/4: 3,9%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,6%) | |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον υψηλού κινδύνου τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ορμονοεναίσθητο καρκίνο του προστάτη για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με prednisone ή prednisolone και ADT (μελέτη STAMPEDE)

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|-------------------------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 12%), Αναιμία Εμπύρετη ουδετεροπενία (G3-4: 15%) | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (G3/4: 1%) |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος | | Διαβήτης (G3-4: 1%) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | | Ανορεξία |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Αϋπνία (G3: 1%) | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|---|
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (\geq G3: 2%) ^a Κεφαλαλγία | Ζάλη |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Θολή όραση |
| Καρδιακές διαταραχές | | Υπόταση (G3: 0%) |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Δύσπνοια (G3: 1%) Βήχας (G3: 0%) Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (G3: 1%) | Φαρυγγίτιδα (G3: 0%) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Διάρροια (G3: 3%) Στοματίτιδα (G3: 0%) Δυσκοιλιότητα (G3: 0%) Ναυτία (G3: 1%) Δυσπεψία Κοιλιακός πόνος (G3: 0%) Μετεωρισμός | Έμετος (G3: 1%) |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία(G3: 3%) ^a Διαταραχές των ονύχων (G3: 1%) | Εξάνθημα |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Λήθαργος (G3-4: 2%) Γριπώδη συμπτώματα (G3: 0%) Εξασθένηση (G3: 0%) Κατακράτηση υγρών | Πυρετός (G3: 1%) Στοματική καντιντίαση Υπασβεσταιμία (G3: 0%) Υποφωσφαταιμία (G3-4: 1%) Υποκαλιαιμία (G3: 0%) |

^a Από τη μελέτη GETUG AFU15

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στην επικουρική θεραπεία με TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin και cyclophosphamide σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικούς λεμφαδένες (TAX 316) ή αρνητικούς λεμφαδένες (GEICAM 9805) - συγκεντρωτικά δεδομένα

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 2,4%), Ουδετεροπενική λοίμωξη (G3/4: 2,6%) | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|---|--|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Αναιμία (G3/4: 3%), Ουδετεροπενία (G3/4: 59,2%), Θρομβοπενία (G3/4: 1,6%), Εμπύρετη ουδετεροπενία (G3/4: NA) | | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (G3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 1,5%) | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Δυσγευσία (G3/4: 1,5%), Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: <0,1%) | Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0%) | Συγκοπή (G3/4: 0%) Νευροτοξικότητα (G3/4: 0%) Υπνηλία (G3/4: 0%) |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Επιπεφυκίτιδα (G3/4: <0,1%) | Αυξημένη δακρύρροια (G3/4: <0,1%), | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 0,2%), | |
| Αγγειακές διαταραχές | Εξάψεις (G3/4: 0,5%) | Υπόταση (G3/4: 0%) Φλεβίτιδα (G3/4: 0%), | Λεμφοίδημα (G3/4: 0%) |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | | Βήχας (G3/4: 0%) | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 5,0%), Στοματίτιδα (G3/4: 6,0%), Έμετος (G3/4: 4,2%), Διάρροια (G3/4: 3,4%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 0,5%) | Κοιλιακό άλγος (G3/4: 0,4%) | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (εμμένουσα: <3%), Διαταραχή του δέρματος (G3/4: 0,6%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 0,4%) | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία (G3/4: 0,7%), Αρθραλγία (G3/4: 0,2%) | | |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Αμηνόρροια (G3/4: NA) | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|--|--|-----------------------------------|
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (G3/4: 10,0%), Πυρετός (G3/4: NA), Περιφερικό οίδημα (G3/4: 0,2%) | | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | Αύξηση σωματικού βάρους (G3/4: 0%) Μείωση σωματικού βάρους (G3/4: 0,2%) | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στην επικουρική θεραπεία με TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin και cyclophosphamide σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικούς λεμφαδένες (TAX 316) ή αρνητικούς λεμφαδένες (GEICAM 9805)

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Στη μελέτη TAX316 η περιφερική αισθητική νευροπάθεια εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 84 ασθενείς (11,3%) στο σκέλος TAC και σε 15 ασθενείς (2 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών), παρατηρήθηκε ότι η περιφερική αισθητική νευροπάθεια συνεχιζόταν σε 10 ασθενείς (1,3%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,3%) στο σκέλος FAC.

Στη μελέτη GEICAM 9805, η περιφερική αισθητική νευροπάθεια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 10 ασθενείς (1,9%) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η περιφερική αισθητική νευροπάθεια συνεχιζόταν σε 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Καρδιακές διαταραχές

Στη μελέτη TAX316, 26 ασθενείς (3,5%) στο σκέλος TAC και 17 ασθενείς (2,3%) στο σκέλος FAC εμφάνισαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Όλες εκτός από μια ασθενή σε κάθε σκέλος διαγνώστηκαν με ΣΚΑ σε περισσότερο από 30 ημέρες από την περίοδο της αγωγής. Δύο ασθενείς στο σκέλος TAC και 4 ασθενείς στο σκέλος FAC απεβίωσαν λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.

Στη μελέτη GEICAM 9805, 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος FAC ανέπτυξαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατά την περίοδο παρακολούθησης. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), καμία ασθενής στο σκέλος TAC δεν είχε ΣΚΑ και 1 ασθενής στο σκέλος TAC απεβίωσε λόγω διατατικής μυοκαρδιοπάθειας και παρατηρήθηκε ότι η ΣΚΑ συνεχιζόταν σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Στη μελέτη TAX316 αλωπεκία που επέμεινε στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας παρατηρήθηκε σε 687 από τους 744 ασθενείς (92,3%) σε TAC και σε 645 από τους 736 ασθενείς (87,6%) σε FAC.

Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) η αλωπεκία παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 29 ασθενείς TAC (3,9%) και 16 ασθενείς FAC (2,2%).

Στη μελέτη GEICAM 9805 αλωπεκία που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 49 ασθενείς (9,2%) στο σκέλος TAC και σε 35 ασθενείς (6,7%) στο σκέλος FAC. Η αλωπεκία που σχετιζόταν με το φάρμακο της μελέτης ξεκίνησε ή επιδεινώθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης σε 42 ασθενείς (7,9%) στο σκέλος TAC και σε 30 ασθενείς (5,8%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η αλωπεκία συνεχιζόταν σε 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Στη μελέτη TAX316 αμηνόρροια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 202 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (27,2%) και 125 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (17,0%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι η αμηνόρροια συνεχιζόταν σε 121 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (16,3%) και σε 86 ασθενείς στο σκέλος FAC (11,7%).

Στη μελέτη GEICAM 9805 αμηνόρροια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 18 ασθενείς (3,4 %) στο σκέλος TAC και σε 5 ασθενείς (1,0 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η αμηνόρροια συνεχιζόταν σε 7 ασθενείς (1,3%) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος FAC.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Στη μελέτη TAX316 περιφερικό οίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας παρατηρήθηκε σε 119 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (16,0%) και 23 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (3,1%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών), το περιφερικό οίδημα συνεχιζόταν σε 19 ασθενείς στο σκέλος TAC (2,6%) και σε 4 ασθενείς στο σκέλος FAC (0,5%).

Στη μελέτη TAX316 λεμφοίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 11 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (1,5%) και 1 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (0,1%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι το λεμφοίδημα συνεχιζόταν σε 6 ασθενείς στο σκέλος TAC (0,8%) και σε 1 ασθενή στο σκέλος FAC (0,1%).

Στη μελέτη TAX316 εξασθένιση που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 236 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (31,7%) και 180 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (24,5%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι η εξασθένιση συνεχιζόταν σε 29 ασθενείς στο σκέλος TAC (3,9%) και σε 16 ασθενείς στο σκέλος FAC (2,2%).

Στη μελέτη GEICAM 9805 περιφερικό οίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), καμία ασθενής (0%) στο σκέλος TAC δεν είχε περιφερικό οίδημα και παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC. Το λεμφοίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 5 ασθενείς (0,9%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, παρατηρήθηκε ότι το λεμφοίδημα συνεχιζόταν σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Η εξασθένιση που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 12 ασθενείς (2,3 %) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, παρατηρήθηκε ότι η εξασθένιση συνεχιζόταν σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος FAC.

Οξεία λευχαιμία/Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης στη μελέτη TAX316, οξεία λευχαιμία αναφέρθηκε σε 3 από τις 744 ασθενείς (0,4%) σε TAC και σε 1 από τις 736 ασθενείς (0,1%) σε FAC. Μία ασθενής στο σκέλος TAC (0,1%) και 1 ασθενής στο σκέλος FAC (0,1%) απεβίωσαν λόγω AML κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών). Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο αναφέρθηκε σε 2 από τις 744 ασθενείς (0,3%) σε TAC και σε 1 από τις 736 ασθενείς (0,1%) σε FAC.

Μετά από περίοδο παρακολούθησης 10 ετών της μελέτης GEICAM 9805, οξεία λευχαιμία παρουσιάστηκε σε 1 από τις 532 (0,2%) ασθενείς στο σκέλος TAC. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά σε

ασθενείς στο σκέλος FAC. Δεν διαγνώστηκε καμία ασθενής με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σε καμία από τις ομάδες θεραπείας.

Επιπλοκές της ουδετεροπενίας

Ο πίνακας που δίνεται πιο κάτω καταδεικνύει ότι η επίπτωση της ουδετεροπενίας 4^{ου} Βαθμού, της εμπύρετης ουδετεροπενίας και της ουδετεροπενικής λοίμωξης ήταν μειωμένη σε ασθενείς που λάμβαναν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF αφού κατέστη υποχρεωτική στο σκέλος TAC - μελέτη GEICAM.

Ουδετεροπενικές επιπλοκές σε ασθενείς που λάμβαναν TAC με ή χωρίς πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (GEICAM 9805)

| | Χωρίς πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (n = 111) n (%) | Με πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (n = 421) n (%) |
|-------------------------------------|---|--|
| Ουδετεροπενία (Βαθμού 4) | 104 (93,7) | 135 (32,1) |
| Εμπύρετη ουδετεροπενία | 28 (25,2) | 23 (5,5) |
| Ουδετεροπενική λοίμωξη | 14 (12,6) | 21 (5,0) |
| Ουδετεροπενική λοίμωξη (Βαθμού 3-4) | 2 (1,8) | 5 (1,2) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο αδενοκαρκίνωμα στομάχου για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Ουδετεροπενική λοίμωξη, Λοίμωξη (G3/4: 11,7%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Αναιμία (G3/4: 20,9%), Ουδετεροπενία (G3/4: 83,2%), Θρομβοπενία (G3/4: 8,8%), Εμπύρετη ουδετεροπενία | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Υπερευαισθησία (G3/4: 1,7%) | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 11,7%) | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 8,7%) | Ζάλη (G3/4: 2,3%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 1,3%) |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Δακρύρροια αυξημένη (G3/4: 0%) |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (G3/4: 0%) |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 1,0%) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Διάρροια (G3/4: 19,7%), Ναυτία (G3/4: 16%), Στοματίτιδα (G3/4: 23,7%), Έμετος (G3/4: 14,3%) | Δυσκοιλιότητα (G3/4: 1,0%), Γαστρεντερικό άλγος (G3/4: 1,0%), Οισοφαγίτιδα/δυσφαγία/οδυνο- |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|--|---|
| | | φαγία (G3/4: 0,7%) |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (G3/4: 4,0%) | Εξάνθημα κνησμώδες (G3/4: 0,7%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 0,7%), Δερματική απολέπιση (G3/4: 0%) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Λήθαργος (G3/4: 19,0%), Πυρετός (G3/4: 2,3%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή/απειλητική για τη ζωή: 1%) | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο αδενοκαρκίνωμα στομάχου για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε 17,2% και 13,5% των ασθενών αντίστοιχα, ανεξάρτητα από τη χρήση G-CSF. Το G-CSF χρησιμοποιήθηκε για δευτερογενή πρόληψη σε 19,3% των ασθενών (10,7% των κύκλων). Εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε 12,1% και 3,4% των ασθενών αντίστοιχα όταν οι ασθενείς έλαβαν προληπτικά G-CSF, σε 15,6% και 12,9% των ασθενών χωρίς προληπτική χρήση G-CSF (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-φθοριοουρακίλη

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 6,3%), Ουδετεροπενική λοίμωξη | | |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες) | | Καρκινικό άλγος (G3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G 3/4: 76,3%), Αναιμία (G 3/4: 9,2%), Θρομβοπενία (G 3/4: 5,2%) | Εμπύρετη ουδετεροπενία | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (όχι σοβαρή) | |
| Διαταραχές του | Ανορεξία (G3/4: 0,6%) | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|---|-----------------------------------|
| μεταβολισμού και της θρέψης | | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Δυσγευσία/Παροσμία, Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G 3/4: 0,6%) | Ζάλη | |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Αυξημένη δακρύρροια, Επιπεφυκίτιδα | |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Ισχαιμία του μυοκαρδίου (G3/4: 1,7%) | Αρρυθμία (G3/4: 0,6%) |
| Αγγειακές διαταραχές | | Φλεβική διαταραχή (G3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G 3/4: 0,6%), Στοματίτιδα (G 3/4: 4,0%), Διάρροια (G 3/4: 2,9%), Έμετος (G 3/4: 0,6%) | Δυσκοιλιότητα, Οισοφαγίτιδα / δυσφαγία / οδυνοφαγία (G 3/4: 0,6%), Κοιλιακό άλγος, Δυσπεψία, Αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα (G 3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (G 3/4: 10,9%) | Κνησμώδες εξάνθημα, Ξηροδερμία, Απολέπιση (G 3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Μυαλγία (G 3/4: 0,6%) | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Λήθαργος, Πυρεξία (G 3/4: 0,6%), Κατακράτηση υγρών, Οίδημα | | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | Αύξηση σωματικού βάρους | |

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 3,6%) | Ουδετεροπενική λοίμωξη | |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες) | | Καρκινικό άλγος (G3/4: 1,2%) | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|--|-----------------------------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 83,5%), Αναιμία (G3/4: 12,4%), Θρομβοπενία (G3/4: 4,0%), Εμπύρετη ουδετεροπενία | | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | | Υπερευαισθησία |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 12,0%) | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Δυσγευσία/Παροσμία (G3/4: 0,4%), Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 1,2%) | Ζάλη (G3/4: 2,0%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0,4%) | |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Αυξημένη δακρύρροια | Επιπεφυκίτιδα |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (G3/4: 1,2%) | | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 2,0%) | Ισχαιμία του μυοκαρδίου |
| Αγγειακές διαταραχές | | | Φλεβική διαταραχή |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 13,9%), Στοματίτιδα (G3/4: 20,7%), Έμετος (G3/4: 8,4%), Διάρροια (G3/4: 6,8%), Οισοφαγίτιδα / δυσφαγία / οδονοφαγία (G3/4: 12,0%), Δυσκοιλότητα (G3/4: 0,4%) | Δυσπεψία (G3/4: 0,8%), Γαστρεντερικό άλγος (G3/4: 1,2%), Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (G3/4: 0,4%) | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (G3/4: 4,0%), Κνησμώδες εξάνθημα | Ξηροδερμία, Απολέπιση | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Μυαλγία (G3/4: 0,4%) | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Λήθαργος (G3/4: 4,0%), Πυρεξία (G3/4: 3,6%), Κατακράτηση υγρών (G3/4: 1,2%), Οίδημα (G3/4: 1,2%) | | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Μείωση σωματικού βάρους | | Αύξηση σωματικού βάρους |

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)
Έχουν αναφερθεί δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (συχνότητα μη γνωστές), συμπεριλαμβανομένου του μη Hodgkin λεμφώματος σε σχέση με docetaxel όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες αντικαρκινικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες. Έχουν αναφερθεί οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (συχνότητα όχι συχνές) σε πιλοτικές κλινικές μελέτες σε καρκίνο του μαστού με σχήμα TAC.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Αναφέρθηκαν καταστολή του μυελού των οστών καθώς και άλλες αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Έχει αναφερθεί διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC), συχνά σε συνδυασμό με σηψαιμία ή πολυοργανική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν αναφερθεί ορισμένα περιστατικά αναφυλακτικής καταπληξίας, μερικές φορές θανατηφόρα. Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συχνότητα μη γνωστή) με τη docetaxel σε ασθενείς οι οποίοι είχαν εμφανίσει προηγουμένως αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην πακλιταξέλη.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Κατά τη χορήγηση docetaxel σπάνια έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις σπασμών ή παροδικής απώλειας της συνείδησης. Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται μερικές φορές κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Οφθαλμικές διαταραχές

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παροδικών διαταραχών της όρασης (λάμψεις, σκότωμα) οι οποίες κατά κανόνα εμφανίστηκαν κατά την έγχυση του φαρμακευτικού προϊόντος και σε συνδυασμό με αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Αυτές ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της έγχυσης. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις δακρύρροιας με ή χωρίς επιπεφυκίτιδα καθώς και περιπτώσεις απόφραξης του δακρυϊκού πόρου έχοντας ως επακόλουθο την εμφάνιση υπερβολικών δακρύων. Περιπτώσεις κυστεοειδούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας (CMO) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν docetaxel.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ωτοτοξικότητας, έκπτωσης της ακουστικής οξύτητας και/ή απώλεια ακοής.

Καρδιακές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου. Έχει αναφερθεί κοιλιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας (συχνότητα μη γνωστή), ενίοτε θανατηφόρος, σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με docetaxel σε συνδυασμό με άλλα σχήματα που περιλαμβάνουν δοξορουβικίνη, 5-φθοριοουρακίλη και/ή κυκλοφωσφαμίδη.

Αγγειακές διαταραχές

Σπάνια έχουν αναφερθεί φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και περιπτώσεις διαμέσου πνευμονίας/πνευμονίτιδας, διαμέσου πνευμονοπάθειας, πνευμονικής ίνωσης και αναπνευστικής ανεπάρκειας μερικές φορές θανατηφόρες έχουν αναφερθεί σπανίως. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονίτιδας από ακτινοβολία σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα ακτινοθεραπεία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις εντεροκολίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της κολίτιδας, ισχαιμικής κολίτιδας και ουδετεροπενικής εντεροκολίτιδας, με πιθανή θανατηφόρο έκβαση (συχνότητα μη γνωστή).

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά αφυδάτωσης ως συνέπεια γαστρεντερικών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένης της εντεροκολίτιδας και της διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα. Σπάνια αναφέρθηκαν περιπτώσεις ειλεού και εντερικής απόφραξης.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατίτιδας, μερικές φορές θανατηφόρες κατ' αρχήν σε ασθενείς με προϋπάρχουσες διαταραχές του ήπατος.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Περιπτώσεις δερματικού ερυθματώδους λύκου, φυσαλιδωδών ρήξεων όπως πολύμορφο ερύθημα, και σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TNT) και Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) έχουν αναφερθεί με docetaxel. Μεταβολές ομοιάζουσες με σκληρόδερμα, των οποίων συνήθως προηγούνταν το περιφερικό λεμφοίδημα έχουν αναφερθεί με την docetaxel. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μόνιμης αλωπεκίας (συχνότητα μη γνωστή).

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Νεφρική δυσλειτουργία και νεφρική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί. Σε περίπου 20% αυτών των περιπτώσεων δεν υπήρχαν παράγοντες κινδύνου για οξεία νεφρική ανεπάρκεια όπως συγχορήγηση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων και γαστρεντερικών διαταραχών.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Σπάνια έχουν αναφερθεί φαινόμενα από αναμνηστική ακτινοβολία. Έχει παρατηρηθεί αναμνηστική αντίδραση στη θέση ένεσης σε σημείο προηγούμενης εξαγγείωσης (επανεμφάνιση δερματικής αντίδρασης στο σημείο μιας προηγούμενης εξαγγείωσης μετά τη χορήγηση docetaxel σε διαφορετική θέση) (συχνότητα μη γνωστή). Η κατακράτηση υγρών δεν συνοδεύτηκε από οξεία περιστατικά ολιγουρίας ή υπότασης. Αφυδάτωση και πνευμονικό οίδημα σπάνια αναφέρθηκαν.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπονατρίαμιας, που σχετίζονται κυρίως με αφυδάτωση, έμετο και πνευμονία. Έχουν παρατηρηθεί υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία και υπασβεστιαίμια, συνήθως σε συνδυασμό με γαστρεντερικές διαταραχές και ιδιαίτερα με διάρροια. Έχει αναφερθεί σύνδρομο λύσης όγκου, δυνητικά θανατηφόρο (μη γνωστή συχνότητα).

Μυοσκελετική διαταραχή

Μυοσίτιδα έχει αναφερθεί με docetaxel (μη γνωστή συχνότητα).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπήρξαν κάποιες αναφορές υπερδοσολογίας. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για τη λήψη υπερβολικής δόσης docetaxel. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να νοσηλεύεται σε ειδική μονάδα κάτω από στενή παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, μπορεί να αναμένεται επίταση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι κύριες αναμενόμενες επιπλοκές υπερδοσολογίας συνίστανται σε καταστολή του μυελού των οστών, περιφερική νευροτοξικότητα και βλεννογονίτιδα. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπευτικώς G-CSF το συντομότερο δυνατό αφού γίνει αντιληπτή η υπερδοσολογία. Άλλα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα θα πρέπει να λαμβάνονται, όπως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ταξάνες, κωδικός ATC: L01CD 02

Μηχανισμός δράσης

Η docetaxel είναι αντινεοπλασματικός παράγοντας που δρα προάγοντας τη συνάθροιση της τουμπουλίνης σε σταθερούς μικροσωληνίσκους και αναστέλλει την αποδόμησή τους, προκαλώντας σημαντική ελάττωση της ελεύθερης τουμπουλίνης. Η σύνδεση της docetaxel στους μικροσωληνίσκους δεν μεταβάλλει τον αριθμό των πρωτονηματίων.

Έχει δειχθεί *in vitro* ότι η docetaxel διαρρηγνύει το μικροσωληνιακό δίκτυο των κυττάρων το οποίο είναι απαραίτητο για ζωτικές μιτωτικές και διάμεσης φάσης κυτταρικές λειτουργίες.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η docetaxel έδειξε *in vitro* κυτταροτοξική δράση σε κυτταρικές σειρές προερχόμενες από διάφορους όγκους ποντικών ή ανθρώπου, καθώς επίσης και σε προσφάτως αφαιρεθέντες ανθρώπινους όγκους σε κλωνογενείς δοκιμασίες. Η docetaxel επιτυγχάνει υψηλές ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις με μακρό χρόνο παραμονής στο κύτταρο. Επιπροσθέτως, η docetaxel βρέθηκε ότι είναι δραστική σε μερικές, αλλά όχι σε όλες τις κυτταρικές σειρές, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αυξημένη έκφραση της p-γλυκοπρωτεΐνης ελεγχόμενης από το γονίδιο που ευθύνεται για την ανάπτυξη πολλαπλής αντίστασης σε φάρμακα (multidrug resistance). *In vivo*, η δράση της docetaxel είναι ανεξάρτητη από το θεραπευτικό σχήμα και έχει ευρύ φάσμα αντινεοπλασματικής δράσης σε προχωρημένα μοσχεύματα όγκων ποντικών ή ανθρώπων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Καρκίνος του μαστού

TAXOTERE σε συνδυασμό με *doxorubicin* και *κυκλοφωσφαμίδη*: συμπληρωματική θεραπεία

Ασθενείς με εγχειρίσιμο και θετικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού (TAX 316)

Τα δεδομένα από μια πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη υποστηρίζουν τη χρήση της docetaxel ως συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με εγχειρίσιμο και θετικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού και KPS \geq 80%, ηλικίας 18-70 ετών. Μετά τη στρωματοποίηση βάσει του αριθμού των θετικών λεμφαδένων (1-3, 4+), 1491 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 75 mg/m² docetaxel μία ώρα μετά από τη χορήγηση 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (σκέλος TAC) ή 50 mg/m² doxorubicin ακολουθούμενο από 500 mg/m² fluorouracil και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (σκέλος FAC). Και τα δύο σχήματα χορηγήθηκαν εφάπαξ κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. Η docetaxel χορηγήθηκε με έγχυση, διάρκειας μίας ώρας, ενώ όλα τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως ως δόση εφόδου κατά την 1η ημέρα. Το G-CSF χορηγήθηκε ως δευτερεύουσα πρόληψη σε ασθενείς που παρουσίασαν επιπεπλεγμένη ουδετεροπενία (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή λοίμωξη). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος TAC έλαβαν αντιβιοτική προφυλακτική θεραπεία με ciprofloxacin 500 mg, από του στόματος, δύο φορές ημερησίως για 10 ημέρες, αρχίζοντας από την 5η ημέρα του κάθε κύκλου ή αντίστοιχο αντιβιοτικό. Και στα δύο σκέλη, μετά από τον τελευταίο κύκλο χημειοθεραπείας, οι ασθενείς που είχαν θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων ή/και προγεστερόνης έλαβαν 20 mg ταμοξιφένης ημερησίως για 5 χρόνια. Η συμπληρωματική θεραπεία ακτινοβολίας περιγράφηκε σύμφωνα με τις επίκαιρες κατευθυντήριες οδηγίες των συμμετεχόντων ιδρυμάτων και εφαρμόστηκε σε 69% των ασθενών που έλαβαν TAC και σε 72% των ασθενών που έλαβαν FAC.

Πραγματοποιήθηκαν δύο ενδιάμεσες αναλύσεις και μια τελική ανάλυση. Η πρώτη ενδιάμεση ανάλυση σχεδιάστηκε 3 χρόνια μετά την ημερομηνία κατά την οποία είχε γίνει η στρατολόγηση των μισών ασθενών στη μελέτη. Η δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση έγινε αφούτου 400 συμβάντα DFS είχαν

καταγραφεί συνολικά, τα οποία οδήγησαν σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 55 μηνών. Η τελική ανάλυση έγινε όταν όλες οι ασθενείς έφτασαν την επίσκεψη παρακολούθησης των 10 ετών (εκτός εάν είχαν κάποιο συμβάν DFS ή προηγουμένως ήταν αδύνατη η παρακολούθησή τους). Η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) ήταν το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και η Συνολική επιβίωση (OS) ήταν το δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Μια τελική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με μια πραγματική διάμεση παρακολούθηση 96 μηνών. Αποδείχθηκε σημαντικά μεγαλύτερη, ελεύθερη νόσου, επιβίωση στο σκέλος TAC σε σύγκριση με το σκέλος FAC. Η συχνότητα υποτροπών στα 10 χρόνια μειώθηκε στους ασθενείς που έλαβαν το TAC έναντι εκείνων που έλαβαν το FAC (39% έναντι 45%, αντίστοιχα), ήτοι απόλυτη μείωση του κινδύνου σε ποσοστό 6% ($p = 0,0043$). Επίσης η συνολική επιβίωση στα 10 χρόνια αυξήθηκε σημαντικά με το TAC σε σύγκριση με το FAC (76% έναντι 69%, αντίστοιχα), ήτοι απόλυτη μείωση του κινδύνου θανάτου σε ποσοστό 7% ($p = 0,002$). Επειδή το όφελος που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στη DFS και στη OS, η θετική αναλογία οφέλους/κινδύνου για το TAC σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν καταδείχθηκε πλήρως στην τελική ανάλυση.

Συνολικά, τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν θετική αναλογία οφέλους κινδύνου για το TAC συγκριτικά με το FAC.

Αναλύθηκαν οι υποπληθυσμοί των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με το TAC σύμφωνα με τους προοπτικά καθορισμένους κύριους προγνωστικούς παράγοντες:

| Υποπληθυσμός ασθενών | Αριθμός ασθενών | Επιβίωση ελεύθερη νόσου | | | Συνολική επιβίωση | | |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------------|-----------|--------|--------------------|-----------|--------|
| | | Αναλογία κινδύνου* | 95% CI | p = | Αναλογία κινδύνου* | 95% CI | p = |
| Αριθμός θετικών λεμφαδένων | | | | | | | |
| Συνολικά | 745 | 0,80 | 0,68-0,93 | 0,0043 | 0,74 | 0,61-0,90 | 0,0020 |
| 1-3 | 467 | 0,72 | 0,58-0,91 | 0,0047 | 0,62 | 0,46-0,82 | 0,0008 |
| 4+ | 278 | 0,87 | 0,70-1,09 | 0,2290 | 0,87 | 0,67-1,12 | 0,2746 |

*Αναλογία κινδύνου μικρότερη από 1 δεικνύει ότι το TAC συνδέεται με μεγαλύτερη επιβίωση, ελεύθερη νόσου και συνολική επιβίωση έναντι του FAC

Ασθενείς με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία (GEICAM 9805)

Τα δεδομένα από μία πολυκεντρική ανοικτή τυχαιοποιημένη μελέτη υποστηρίζουν τη χρήση του TAXOTERE για τη συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία. 1060 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε 75 mg/m² TAXOTERE χορηγούμενα 1 ώρα μετά από 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (539 ασθενείς στο σκέλος TAC) είτε 50 mg/m² doxorubicin ακολουθούμενα από 500 mg/m² fluorouracil και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (521 ασθενείς στο σκέλος FAC), ως συμπληρωματική θεραπεία των ασθενών με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής σύμφωνα με τα κριτήρια St. Gallen του 1998 (μέγεθος όγκου >2 εκατοστά ή/και ER και PR αρνητικό ή/και υψηλό ιστολογικό/πυρηνικό βαθμό κακοήθειας (βαθμού 2 έως 3) ή/και ηλικία <35 ετών). Αμφότερα τα σχήματα χορηγούνταν μία φορά κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. Το TAXOTERE χορηγείτο ως έγχυση διάρκειας μίας ώρας, ενώ όλα τα υπόλοιπα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνταν ενδοφλεβίως κατά την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες. Η πρωτογενής προφύλαξη με G-CSF κατέστη υποχρεωτική στο σκέλος TAC μετά την τυχαιοποίηση 230 ασθενών. Η επίπτωση ουδετεροπενίας βαθμού 4, εμπύρετης ουδετεροπενίας και ουδετεροπενικής λοίμωξης ήταν μειωμένη σε ασθενείς που έλαβαν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (βλ. παράγραφο 4.8). Σε αμφότερα τα σκέλη, μετά τον τελευταίο κύκλο της χημειοθεραπείας, οι ασθενείς με ER+ ή/και PgR+ όγκους λάμβαναν 20 mg ταμοξιφένης μία φορά την ημέρα για έως και 5 έτη. Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των συμμετεχόντων ιδρυμάτων και εφαρμόστηκε σε 57,3% των ασθενών που έλαβαν TAC και σε 51,2% των ασθενών που έλαβαν FAC.

Μία αρχική ανάλυση και μία επικαιροποιημένη ανάλυση διεξήχθησαν. Η αρχική ανάλυση έγινε όταν όλοι οι ασθενείς είχαν περίοδο παρακολούθησης μεγαλύτερη των 5 ετών (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 77 μηνών). Η επικαιροποιημένη ανάλυση διενεργήθηκε όταν όλοι οι ασθενείς έφτασαν την επίσκεψη παρακολούθησης των 10 ετών (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών) (εκτός εάν είχαν κάποιο συμβάν DFS ή προηγουμένως ήταν αδύνατη η παρακολούθησή τους). Η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) ήταν το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και η συνολική επιβίωση (OS) ήταν το δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση για το σκέλος TAC σε σύγκριση με το σκέλος FAC. Οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 32% του κινδύνου υποτροπής σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), $p = 0,01$). Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 10 ετών και 5 μηνών, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 16,5% του κινδύνου υποτροπής σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), $p=0,1646$). Τα δεδομένα από την επιβίωση ελεύθερη νόσου δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά αλλά εξακολουθούσαν να συνδέονται με θετική τάση προς όφελος του TAC.

Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών η συνολική επιβίωση (OS) ήταν επίσης μεγαλύτερη στο σκέλος TAC με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC να εμφανίζουν μείωση κατά 24% του κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με το σκέλος FAC (αναλογία κινδύνου = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, $p = 0,29$). Ωστόσο, η κατανομή της OS δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των 2 ομάδων. Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 10 ετών και 5 μηνών, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 9% του κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Το ποσοστό επιβίωσης ήταν 93,7% στο σκέλος TAC και 91,4% στο σκέλος FAC, στο χρονικό σημείο των 8 ετών παρακολούθησης, και 91,3% στο σκέλος TAC και 89% στο σκέλος FAC, στο χρονικό σημείο των 10 ετών παρακολούθησης.

Η θετική αναλογία οφέλους κινδύνου παραμένει αμετάβλητη για το TAC σε σύγκριση με το FAC.

Αναλύθηκαν υποσύνολα ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με TAC σύμφωνα με τους προοπτικά καθορισμένους μείζονες προγνωστικούς παράγοντες στην αρχική ανάλυση (στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών) (βλ. πίνακα πιο κάτω):

Αναλύσεις Υποσυνόλων - Μελέτη Συμπληρωματικής Θεραπείας σε Ασθενείς με Καρκίνο του Μαστού και Αρνητικούς Λεμφαδένες (Ανάλυση Πρόθεσης-προς-Θεραπεία)

| Υποσύνολο ασθενών | Αριθμός ασθενών στην ομάδα TAC | Ελεύθερη Νόσου Επιβίωση | |
|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-----------|
| | | Αναλογία κινδύνου* | 95% CI |
| Σύνολο | 539 | 0,68 | 0,49-0,93 |
| Ηλικιακή κατηγορία 1 | | | |
| <50 ετών | 260 | 0,67 | 0,43-1,05 |
| ≥50 ετών | 279 | 0,67 | 0,43-1,05 |
| Ηλικιακή κατηγορία 2 | | | |
| <35 ετών | 42 | 0,31 | 0,11-0,89 |
| ≥35 ετών | 497 | 0,73 | 0,52-1,01 |
| Κατάσταση ορμονικών υποδοχέων | | | |
| Αρνητική | 195 | 0,7 | 0,45-1,1 |
| Θετική | 344 | 0,62 | 0,4-0,97 |
| Μέγεθος όγκου | | | |
| ≤2 εκατοστά | 285 | 0,69 | 0,43-1,1 |
| >2 εκατοστά | 254 | 0,68 | 0,45-1,04 |
| Ιστολογικός βαθμός | | | |
| Βαθμός 1 (περιλαμβάνει | 64 | 0,79 | 0,24-2,6 |

| | | | |
|-----------------------------------|-----|------|-----------|
| μη αξιολογήσιμο βαθμό) | | | |
| Βαθμός 2 | 216 | 0,77 | 0,46-1,3 |
| Βαθμός 3 | 259 | 0,59 | 0,39-0,9 |
| Κατάσταση εμμηνόπαυσης | | | |
| Προεμμηνοπαυσιακή | 285 | 0,64 | 0,40-1 |
| Μετεμμηνοπαυσιακή | 254 | 0,72 | 0,47-1,12 |

*Αναλογία κινδύνου (TAC/FAC) μικρότερη από 1 υποδεικνύει ότι το TAC σχετίζεται με μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση σε σύγκριση με το FAC.

Διερευνητικές αναλύσεις υποομάδων για την ελεύθερη νόσου επιβίωση για ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια χημειοθεραπείας St. Gallen του 2009 – (πληθυσμός ITT) πραγματοποιήθηκαν και παρουσιάζονται πιο κάτω

| | TAC (n=539) | FAC (n=521) | Αναλογία κινδύνου (TAC/FAC) (95% CI) | τιμή του p (p-value) |
|---|-----------------------|-----------------------|--|---------------------------------|
| Υποομάδες | | | | |
| Ικανοποίηση σχετικής ένδειξης για χημειοθεραπεία ^a | | | | |
| Όχι | 18/214 (8,4%) | 26/227 (11,5%) | 0,796 (0,434 - 1,459) | 0,4593 |
| Ναι | 48/325 (14,8%) | 69/294 (23,5%) | 0,606 (0,42 - 0,877) | 0,0072 |

TAC = docetaxel, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ER = υποδοχέας οιστρογόνων

PR = υποδοχέας προγεστερόνης

^a ER/PR-αρνητικός ή βαθμού 3 ή μέγεθος όγκου >5 εκατοστά

Η αναλογία κινδύνου υπολογίστηκε με τη χρήση του υποδείγματος αναλογικών κινδύνων του Cox με την ομάδα θεραπείας ως παράγοντα.

TAXOTERE ως μονοθεραπεία

Δύο τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες φάσης III, οι οποίες περιελάμβαναν σύνολο 326 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες ή 392 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με ανθρακυκλίνες, πραγματοποιήθηκαν με χορήγηση της docetaxel στη συνιστώμενη δοσολογία και το σχήμα 100 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες.

Στις ασθενείς στις οποίες είχε αποτύχει η θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες, η docetaxel συγκρίθηκε με τη doxorubicin (75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες). Χωρίς να επηρεάσει το συνολικό χρόνο επιβίωσης (15 μήνες για τη docetaxel έναντι 14 μηνών για τη doxorubicin, p = 0,38) ή το χρόνο μέχρι την πρόοδο της νόσου (27 εβδομάδες για τη docetaxel έναντι 23 εβδομάδων για τη doxorubicin, p = 0,54), η docetaxel αύξησε το ποσοστό ανταπόκρισης (52% έναντι 37%, p = 0,01) και ελάττωσε το χρόνο ανταπόκρισης (12 εβδομάδες έναντι 23 εβδομάδων, p = 0,007). Τρεις ασθενείς (2%) που ελάμβαναν docetaxel διέκοψαν τη θεραπεία λόγω κατακράτησης υγρών, ενώ 15 ασθενείς (9%) που ελάμβαναν doxorubicin διέκοψαν τη θεραπεία λόγω καρδιακής τοξικότητας (τρεις περιπτώσεις μοιραίας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας).

Στις ασθενείς στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με ανθρακυκλίνες, η docetaxel συγκρίθηκε έναντι του συνδυασμού mitomycin C και vinblastine (12 mg/m² κάθε 6 εβδομάδες και 6 mg/m² κάθε

3 εβδομάδες). Η docetaxel αύξησε το ποσοστό ανταπόκρισης (33% έναντι 12%, $p < 0,0001$), παρέτεινε το χρόνο μέχρι την πρόοδο της νόσου (19 εβδομάδες έναντι 11 εβδομάδων $p = 0,0004$) και παρέτεινε τη συνολική επιβίωση (11 μήνες έναντι 9 μηνών, $p = 0,01$).

Κατά τη διάρκεια των δύο αυτών μελετών φάσης III, το προφίλ ασφαλείας της docetaxel ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε κατά τις μελέτες φάσης II (βλ. παράγραφο 4.8).

Μία ανοικτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III διενεργήθηκε για να συγκρίνει τη μονοθεραπεία με docetaxel και paclitaxel στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε ασθενείς των οποίων η προηγούμενη θεραπεία είχε συμπεριλάβει ανθρακυκλίνη. Ένα σύνολο 449 ασθενών τυχαιοποιήθηκε ώστε να λαμβάνει είτε μονοθεραπεία με docetaxel, 100 mg/m² έγχυση σε 1 ώρα, είτε paclitaxel, 175 mg/m² έγχυση σε 3 ώρες. Και οι δύο αγωγές χορηγήθηκαν κάθε 3 εβδομάδες.

Χωρίς να επηρεαστεί το πρωτεύον τελικό σημείο αξιολόγησης, συνολικό ποσοστό απόκρισης (32% έναντι 25%, $p = 0,10$), η docetaxel παρέτεινε το μέσο χρόνο εξέλιξης της νόσου (24,6 εβδομάδες έναντι 15,6 εβδομάδων, $p < 0,01$) και τη μέση επιβίωση (15,3 μήνες έναντι 12,7 μηνών, $p = 0,03$). Παρατηρήθηκαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 έως 4 με τη μονοθεραπεία με docetaxel (55,4%) σε σύγκριση με το paclitaxel (23,0%).

TAXOTERE σε συνδυασμό με doxorubicin

Πραγματοποιήθηκε μία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, στην οποία χορηγήθηκε doxorubicin (50 mg/m²) σε συνδυασμό με docetaxel (75 mg/m²) (σκέλος AT) έναντι doxorubicin (60 mg/m²) σε συνδυασμό με cyclophosphamide (600 mg/m²) (σκέλος AC). Η μελέτη αυτή περιελάμβανε 429 ασθενείς με μεταστατική νόσο οι οποίες δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Και τα δύο δοσολογικά σχήματα χορηγήθηκαν την ημέρα 1, κάθε 3 εβδομάδες.

- Το χρονικό διάστημα έως την πρόοδο της νόσου (TTP) ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στο σκέλος AT έναντι του αντίστοιχου στο σκέλος AC, $p = 0,0138$. Η διάμεση τιμή του TTP ήταν 37,3 εβδομάδες (95% CI: 33,4 – 42,1) στο σκέλος AT και 31,9 εβδομάδες (95% CI: 27,4 – 36,0) στο σκέλος AC.
- Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος AT έναντι του αντίστοιχου στο σκέλος AC, $p = 0,009$. Το ORR ήταν 59,3% (95% CI: 52,8 – 65,9) στο σκέλος AT έναντι 46,5% (95% CI: 39,8 – 53,2) στο σκέλος AC.

Στη μελέτη αυτή, στο σκέλος AT παρουσιάστηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς ουδετεροπενίας (90% έναντι 68,6%), εμπύρετης ουδετεροπενίας (33,3% έναντι 10%), λοίμωξης (8% έναντι 2,4%), διάρροιας (7,5% έναντι 1,4%), αδυναμίας (8,5% έναντι 2,4%) και άλγους (2,8% έναντι 0%) σε σχέση με το σκέλος AC. Από την άλλη πλευρά, στο σκέλος AC σημειώθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς αναιμίας (15,8% έναντι 8,5%) σε σχέση με το σκέλος AT, και επιπλέον, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς καρδιακής τοξικότητας: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (3,8% έναντι 2,8%), απόλυτη μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας $\geq 20\%$ (13,1% έναντι 6,1%), απόλυτη μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας $\geq 30\%$ (6,2% έναντι 1,1%). Τοξικοί θάνατοι σημειώθηκαν σε 1 ασθενή στο σκέλος AT και σε 4 ασθενείς στο σκέλος AC (1 λόγω σηπτικού shock και 3 λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας).

Η ποιότητα ζωής, όπως αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο EORTC ήταν συγκρίσιμη και σταθερή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της συνέχειας της παρακολούθησης και στα δύο σκέλη.

TAXOTERE σε συνδυασμό με trastuzumab

Η docetaxel σε συνδυασμό με την trastuzumab μελετήθηκε για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν το HER2 και οι οποίες προηγουμένως δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Τυχαιοποιήθηκαν 186 ασθενείς να λάβουν docetaxel (100 mg/m²) μαζί με trastuzumab ή χωρίς αυτή. Προηγουμένως 60% των ασθενών έλαβαν συμπληρωματικά χημειοθεραπεία βασισόμενη στην ανθρακυκλίνη. Ο συνδυασμός docetaxel με trastuzumab ήταν αποτελεσματικός σε ασθενείς οι οποίες είτε είχαν λάβει προηγουμένως

συμπληρωματικά ανθρακυκλίνες είτε όχι. Η κύρια μέθοδος δοκιμασίας που χρησιμοποιήθηκε για να προσδιοριστεί η θετικότητα HER2 σε αυτήν την πιλοτική μελέτη ήταν η ανοσοϊστοχημεία (IHC). Μία μειονότητα των ασθενών αξιολογήθηκε, εφαρμόζοντας τη φθορίζουσα υβριδοποίηση *in-situ* (FISH). Σε αυτήν τη μελέτη, 87% των ασθενών είχαν νόσο 3+ κατά IHC και 95% των ασθενών που εισήλθαν είχαν νόσο 3+ κατά IHC ή/και FISH θετικό. Στον ακόλουθο πίνακα αναφέρονται περιληπτικά τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα:

| Παράμετρος | Docetaxel μαζί με trastuzumab ¹ | Docetaxel ¹ |
|---|--|----------------------------------|
| | n = 92 | n = 94 |
| Ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI) | 61% (50-71) | 34% (25-45) |
| Μέση διάρκεια ανταπόκρισης (μήνες) (95% CI) | 11,4 (9,2-15,0) | 5,1 (4,4-6,2) |
| Μέσος TTP (μήνες) (95% CI) | 10,6 (7,6-12,9) | 5,7 (5,0-6,5) |
| Μέση επιβίωση (μήνες) (95% CI) | 30,5 ² (26,8-ne) | 22,1 ² (17,6-28,9) |

TTP = Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου, “ne” δεικνύει ότι δεν ήταν δυνατό να υπολογιστεί ή δεν έχει ακόμη επιτευχθεί.

¹Πλήρης ανάλυση (πρόθεση για θεραπεία)

²Υπολογισθείσα μέση επιβίωση

TAXOTERE σε συνδυασμό με capecitabine

Στοιχεία από μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή φάσης III υποστηρίζουν τη χρήση της docetaxel σε συνδυασμό με capecitabine, για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο μαστού κατόπιν αποτυχίας κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, η οποία συμπεριλάμβανε μια ανθρακυκλίνη. Σ' αυτή τη δοκιμή, 255 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με docetaxel (75 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες) και capecitabine (1250 mg/m² δύο φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα διακοπής). 256 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με docetaxel (100 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες). Η επιβίωση υπερέιχε στο σκέλος συνδυασμού docetaxel + capecitabine (p = 0,0126). Η διάμεση τιμή της επιβίωσης ήταν 442 ημέρες (docetaxel + capecitabine) έναντι 352 ημερών (μονοθεραπεία με docetaxel). Η συνολικά παρατηρούμενη ανταπόκριση στο σύνολο του τυχαιοποιημένου πληθυσμού (αξιολόγηση ερευνητή), ήταν 41,6% (docetaxel + capecitabine) έναντι 29,7% (μονοθεραπεία docetaxel): p = 0,0058. Ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου υπερέιχε στο σκέλος συνδυασμού docetaxel + capecitabine (p < 0,0001). Η διάμεση τιμή του χρόνου μέχρι την εξέλιξη της νόσου ήταν 186 ημέρες (docetaxel + capecitabine) έναντι 128 ημερών (μονοθεραπεία με docetaxel).

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με ή χωρίς ακτινοθεραπεία

Σε μία μελέτη φάσης III, σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, ο χρόνος μέχρι την πρόοδο της νόσου (12,3 εβδομάδες έναντι 7 εβδομάδων) και η ολική επιβίωση ήταν σημαντικά παρατεταμένη για τη docetaxel στα 75 mg/m² σε σύγκριση με την Καλύτερη Υποστηρικτική Αγωγή (Best Supportive Care, BSC). Επίσης το ποσοστό επιβίωσης στον 1-χρόνο ήταν σημαντικά παρατεταμένο για τη docetaxel (40%) έναντι της BSC (16%). Έγινε μικρότερη χρήση οπιοειδών αναλγητικών (p < 0,01), μη οπιοειδών αναλγητικών (p < 0,01), άλλης φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου (p = 0,06) και ακτινοθεραπείας (p < 0,01) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με docetaxel 75 mg/m² σε σύγκριση με αυτούς της BSC. Στους αξιολογήσιμους ασθενείς το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 6,8% και η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 26,1 εβδομάδες.

TAXOTERE σε συνδυασμό με σκευάσματα πλατίνας σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία

Σε μια μελέτη φάσης III, 1218 ασθενείς με μη χειρουργήσιμο, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σταδίου IIIB ή IV, με KPS 70% ή μεγαλύτερο και οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε 75 mg/m² docetaxel (T) ως έγχυση 1 ώρας, άμεσα ακολουθούμενη από 75 mg/m² cisplatin (Cis) για 30-60 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες (TCis), 75 mg/m² docetaxel ως έγχυση 1 ώρας σε συνδυασμό με carboplatin (Cb) (AUC 6 mg/ml.min) για 30-60 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες είτε σε 25 mg/m² vinorelbine (V) χορηγούμενη για 6-10 λεπτά κατά την 1η, 8η, 15η, 22η ημέρα ακολουθούμενη από 100 mg/m² cisplatin κατά την 1η ημέρα επαναλαμβανόμενων κάθε 4 εβδομάδες κύκλων (VCis).

Στον ακόλουθο πίνακα απεικονίζονται τα στοιχεία επιβίωσης, ο διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη της νόσου και τα ποσοστά ανταπόκρισης για τα δύο σκέλη της μελέτης:

| | TCis n = 408 | VCis n = 404 | Στατιστική επεξεργασία |
|---|-----------------|-----------------|---|
| Συνολική επιβίωση (Πρωτεύον καταληκτικό σημείο): Διάμεση επιβίωση (μήνες) | 11,3 | 10,1 | Αναλογία κινδύνου: 1,122 [97,2% CI: 0,937· 1,342]* |
| Μονοετής επιβίωση (%) | 46 | 41 | Διαφορά στην αγωγή: 5,4% [95% CI: -1,1· 12,0] |
| Διετής επιβίωση (%) | 21 | 14 | Διαφορά στην αγωγή: 6,2% [95% CI: 0,2· 12,3] |
| Διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη της νόσου (εβδομάδες): | 22,0 | 23,0 | Αναλογία κινδύνου: 1,032 [95% CI: 0,876· 1,216] |
| Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (%) | 31,6 | 24,5 | Διαφορά στην αγωγή: 7,1% [95% CI: 0,7· 13,5] |

*: Οι τιμές έχουν διορθωθεί ως προς τις πολλαπλές συγκρίσεις και ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης (στάδιο της ασθένειας και περιοχή που γίνεται η θεραπεία) βάσει του ποσοστού του πληθυσμού των ασθενών το οποίο μπορεί να αξιολογηθεί.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν μεταβολή του άλγους, συνολική βαθμολογία ποιότητας ζωής με βάση το EuroQoL-5D, Κλίμακα Συμπτωμάτων του Καρκίνου του Πνεύμονα και μεταβολές της κατάστασης ικανότητας κατά Karnofsky. Τα αποτελέσματα αυτών των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων ήταν υποστηρικτικά των αντίστοιχων των πρωτευόντων καταληκτικών σημείων.

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού docetaxel/carboplatin δεν μπόρεσε να αποδειχθεί ισοδύναμη αλλά ούτε και κατώτερη συγκρινόμενη με αυτή του συνδυασμού θεραπείας αναφοράς vinorelbine/cisplatin.

Καρκίνος του προστάτη

Μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνοχισμό καρκίνο του προστάτη

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη σε ασθενείς με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνοχισμό καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (TAX 327). Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 1006 ασθενείς με KPS \geq 60 στις ακόλουθες ομάδες αγωγής:

- Docetaxel 75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες για 10 κύκλους.
- Docetaxel 30 mg/m² χορηγούμενο εβδομαδιαίως τις πρώτες 5 εβδομάδες σε ένα κύκλο 6 εβδομάδων για 5 κύκλους.
- Μιτοξαντρόνη 12 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες για 10 κύκλους.

Και τα τρία δοσολογικά σχήματα χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, 2 φορές ημερησίως, συνεχώς.

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείτο η docetaxel κάθε 3 εβδομάδες παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε μιτοξαντρόνη. Η αύξηση της επιβίωσης που φάνηκε στο εβδομαδιαίο σκέλος της docetaxel δεν ήταν στατιστικώς σημαντική συγκρινόμενη με το σκέλος ελέγχου της μιτοξαντρόνης. Στον ακόλουθο πίνακα παρατίθενται περιληπτικά τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας των σκελών της docetaxel έναντι του σκέλους ελέγχου:

| Καταληκτικό σημείο | Docetaxel κάθε 3 εβδομάδες | Docetaxel κάθε εβδομάδα | Μιτοξαντρόνη κάθε 3 εβδομάδες |
|------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Αριθμός ασθενών | 335 | 334 | 337 |
| Διάμεση επιβίωση (μήνες) | 18,9 | 17,4 | 16,5 |
| 95% CI | (17-21,2) | (15,7-19) | (14,4-18,6) |
| Αναλογία κινδύνου | 0,761 | 0,912 | -- |
| 95% CI | (0,619-0,936) | (0,747-1,113) | -- |
| Τιμή p ^{†*} | 0,0094 | 0,3624 | -- |
| Αριθμός ασθενών | 291 | 282 | 300 |
| Ποσοστό ανταπόκρισης PSA** (%) | 45,4 | 47,9 | 31,7 |
| 95% CI | (39,5-51,3) | (41,9-53,9) | (26,4-37,3) |
| Τιμή p* | 0,0005 | < 0,0001 | -- |
| Αριθμός ασθενών | 153 | 154 | 157 |
| Ποσοστό ανταπόκρισης άλγους (%) | 34,6 | 31,2 | 21,7 |
| 95% CI | (27,1-42,7) | (24-39,1) | (15,5-28,9) |
| Τιμή p* | 0,0107 | 0,0798 | -- |
| Αριθμός ασθενών | 141 | 134 | 137 |
| Ποσοστό ανταπόκρισης όγκου (%) | 12,1 | 8,2 | 6,6 |
| 95% CI | (7,2-18,6) | (4,2-14,2) | (3-12,1) |
| Τιμή p* | 0,1112 | 0,5853 | -- |

[†]Δοκιμασία στρωματοποίησης log-rank

*Ουδός για στατιστική σημαντικότητα = 0,0175

** PSA: Ειδικό αντιγόνο του προστάτη

Δεδομένου του γεγονότος ότι η docetaxel χορηγούμενη κάθε εβδομάδα εμφάνισε ελαφρώς καλύτερο προφίλ ασφάλειας έναντι της docetaxel χορηγούμενης κάθε 3 εβδομάδες, είναι πιθανό συγκεκριμένοι ασθενείς να μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση της docetaxel κάθε εβδομάδα.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας ως προς τη συνολική ποιότητα ζωής.

Μεταστατικός ορμονοευαίσθητος καρκίνος του προστάτη

MELETH STAMPEDE

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με την καθιερωμένη θεραπεία (ADT) σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική, πολλαπλών κέντρων, πολλαπλών σκελών και πολλαπλών σταδίων (MAMS) μελέτη με ένα απλό σχεδιασμό φάσης II/III (STAMPEDE - MRC PR08). Συνολικά 1776 άρρνες ασθενείς εισήχθησαν στα θεραπευτικά σκέλη ενδιαφέροντος:

- Καθιερωμένη θεραπεία + docetaxel 75 mg/m², χορηγούμενο κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους
- Καθιερωμένη θεραπεία μόνο

Το σχήμα με docetaxel χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη 5 mg δύο φορές την ημέρα συνέχεια.

Μεταξύ των 1776 τυχαιοποιημένων ασθενών 1086 (61%) είχαν μεταστατική νόσο, οι 362 τυχαιοποιήθηκαν σε docetaxel σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία, 724 έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία μόνο.

Σε αυτούς τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με docetaxel σε σύγκριση με τις ομάδες της καθιερωμένης θεραπείας μόνο, με διάμεση συνολική επιβίωση 19 μήνες περισσότερο με την προσθήκη της docetaxel στην καθιερωμένη θεραπεία (HR = 0,76,95 % CI = 0,62-0,92, $p = 0,005$).

Τα δεδομένα της αποτελεσματικότητας του σκέλους της docetaxel έναντι του σκέλους ελέγχου σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Η αποτελεσματικότητα της docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και καθιερωμένη θεραπεία στην αντιμετώπιση των ασθενών με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (STAMPEDE)

| Τελικό σημείο | Docetaxel + καθιερωμένη θεραπεία | Καθιερωμένη θεραπεία μόνο |
|--|-------------------------------------|------------------------------|
| Αριθμός ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη | 362 | 724 |
| Διάμεση συνολική επιβίωση (months) | 62 | 43 |
| 95% CI | 51-73 | 40-48 |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,76 (0,62-0,92) | |
| 95% CI | 0,005 | |
| p-value ^a | | |
| Επιβίωση ελεύθερη υποτροπών ^b | | |
| Διάμεσος (months) | 20,4 | 12 |
| 95% CI | 16,8-25,2 | 9,6-12 |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,66 (0,57-0,76) | |
| 95% CI | < 0,001 | |
| p-value ^a | | |

^a p-value υπολογιζόμενη με βάση τη δοκιμασία του δείκτη πιθανότητας και προσαρμοσμένη για όλους τους συντελεστές στρωματοποίησης (εκτός από την κεντρική και προγραμματισμένη ορμονοθεραπεία) και διαστρωματωμένη σε δοκιμαστική περίοδο

^b Επιβίωση ελεύθερη υποτροπής: χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι την πρώτη απόδειξη τουλάχιστον μιας από τις εξής: βιοχημική υποτροπή (που ορίζεται ως η αύξηση κατά 50% πάνω από τη χαμηλότερη τιμή εντός 24 εβδομάδων και άνω των 4 ng/mL και επιβεβαιωμένο από επανέλεγχο ή θεραπεία); πρόοδος νόσου είτε τοπική, σε λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένες μεταστάσεις; σκελετικό σύμβαμα; ή θάνατος από καρκίνο του προστάτη.

CHAARTED study

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel που χορηγήθηκε στην έναρξη της θεραπείας με στέρηση ανδρογόνου (ADT) σε ασθενείς με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη φάσης III (CHAARTED). Συνολικά, 790 άρρνες ασθενείς εισήχθησαν στις 2 θεραπευτικές ομάδες.

- ADT + docetaxel 75 mg/m² χορηγούμενο στην έναρξη του ADT που χορηγήθηκε κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους
- ADT μόνο

Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα θεραπείας με docetaxel συγκριτικά με την ομάδα ADT μόνο, με διάμεση συνολική επιβίωση 13,6 μήνες περισσότερο με την προσθήκη docetaxel σε ADT (αναλογία κινδύνου = 0,61, διάστημα εμπιστοσύνης 95% = CI = 0,47-0,80, $p = 0,0003$).

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας ή το σκέλος docetaxel έναντι του σκέλους ελέγχου συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Αποτελεσματικότητα της docetaxel και ADT στη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορμόνο-ευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (CHAARTED)

| Τελικό σημείο | Docetaxel +ADT | ADT alone |
|--|----------------|-------------|
| Αριθμός ασθενών | 397 | 393 |
| Διάμεση συνολική επιβίωση (months) | | |
| Όλοι οι ασθενείς | 57,6 | 44,0 |
| 95% CI | 49,1-72,8 | 34,4-49,1 |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,61 | -- |
| 95% CI | (0,47-0,80) | -- |
| p-value ^a | 0,0003 | -- |
| Επιβίωση ελεύθερη υποτροπών | | |
| Διάμεσος (months) | 19,8 | 11,6 |
| 95% CI | 16,7-22,8 | 10,8-14,3 |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,60 | -- |
| 95% CI | 0,51-0,72 | -- |
| p-value* | P<0,0001 | -- |
| PSA ανταπόκριση** στους 6 μήνες - N(%) | 127 (32,0) | 77 (19,6) |
| p-value ^a * | <0,0001 | -- |
| PSA ανταπόκριση** στους 12 μήνες - N(%) | 110 (27,7) | 66 (16,8) |
| p-value ^a * | <0,0001 | -- |
| Χρόνος μέχρι ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη ^b | | |
| Διάμεσος (months) | 20,2 | 11,7 |
| 95% CI | (17,2-23,6) | (10,8-14,7) |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,61 | -- |
| 95% CI | (0,51-0,72) | -- |
| p-value ^a * | <0,0001 | -- |
| Χρόνος μέχρι την κλινική πρόοδο ^c | | |
| Διάμεσος (months) | 33,0 | 19,8 |
| 95% CI | (27,3-41,2) | (17,9-22,8) |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,61 | -- |
| 95% CI | (0,50-0,75) | -- |
| p-value ^a * | <0,0001 | -- |

| Τελικό σημείο | Docetaxel +ADT | ADT alone |
|---------------|----------------|-----------|
|---------------|----------------|-----------|

^a Χρόνος έως τις μεταβλητές συμβάματος: Διαστρωμάτωση δοκιμασίας log-rank.

Μεταβλητές αναλογίας ανταπόκρισης: Ακριβής δοκιμασία κατά Fisher

* p-value για περιγραφικό σκοπό.

** PSA ανταπόκριση: ανταπόκριση Ειδικού Προστατικού Αντογόνου: επίπεδα PSA <0,2 ng/mL σε 2 διαδοχικές μετρήσεις με απόσταση τουλάχιστον 4 εβδομάδες.

^b Χρόνος μέχρι ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη = χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την πρόοδο του PSA ή την κλινική εξέλιξη (π.χ., αύξηση των συμπτωματικών οστικών μεταστάσεων, πρόοδος με βάση τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης επί συμπαγών όγκων (RECIST), ή κλινική επιδείνωση λόγω του καρκίνου σύμφωνα με τη γνώμη του Ερευνητή), όποιο συμβεί πρώτο.

^c Ο χρόνος έως την κλινική εξέλιξη = ο χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι την κλινική εξέλιξη (π.χ., αύξηση των συμπτωμάτων των οστικών μεταστάσεων; εξέλιξη σύμφωνα με τα RECIST; ή κλινική επιδείνωση λόγω του καρκίνου σύμφωνα με τη γνώμη του ερευνητή).

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Μία πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη, διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της docetaxel για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα στομάχου, συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Ένα σύνολο 445 ασθενών με KPS > 70 υπό αγωγή είτε με docetaxel (T) (75 mg/m² την 1η ημέρα) σε συνδυασμό με cisplatin (C) (75 mg/m² την 1η ημέρα) και 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² ημερησίως για 5 ημέρες) ή cisplatin (100 mg/m² την 1η ημέρα) και 5-fluorouracil (1000 mg/m² ημερησίως για 5 ημέρες). Η διάρκεια του θεραπευτικού κύκλου ήταν 3 εβδομάδες για το TCF σκέλος και 4 εβδομάδες για το CF σκέλος. Ο μέσος αριθμός των κύκλων που χορηγούνται ανά ασθενή ήταν 6 (με ένα εύρος από 1-16) για το TCF σκέλος συγκρινόμενο με το 4 (με εύρος από 1-12) για το CF σκέλος. Ο χρόνος για την εξέλιξη της νόσου (Time to progression (TTP)) ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο αξιολόγησης. Η μείωση του κινδύνου εξέλιξης ήταν 32,1% και συνδεόταν με ένα σημαντικά μεγαλύτερο TTP (p = 0,0004) προς όφελος του σκέλους TCF. Η συνολική επιβίωση ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη (p = 0,0201) για το σκέλος TCF με κίνδυνο μείωσης της θνησιμότητας 22,7%. Τα συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου

| Τελικό σημείο | TCF n = 221 | CF n = 224 |
|--|----------------------------------|--------------------|
| Μέσος TTP (μήνες) (95% CI) | 5,6 (4,86-5,91) | 3,7 (3,45-4,47) |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI) *Τιμή p | 1,473 (1,189-1,825) 0,0004 | |
| Μέσος χρόνος επιβίωσης (μήνες) (95% CI) | 9,2 (8,38-10,58) | 8,6 (7,16-9,46) |
| Εκτίμηση 2 ετών (%) | 18,4 | 8,8 |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI) *Τιμή p | 1,293 (1,041-1,606) 0,0201 | |
| Συνολικός ρυθμός απόκρισης (CR+PR) (%) | 36,7 | 25,4 |
| Τιμή p | 0,0106 | |
| Εξέλιξη της νόσου ως καλύτερη συνολικά απόκριση (%) | 16,7 | 25,9 |

*Δοκιμασία στρωματοποίησης log-rank

Η ανάλυση των υποομάδων όπως αυτές ορίστηκαν με βάση την ηλικία, το γένος και τη φυλή ήταν με συνέπεια προς όφελος του σκέλους TCF σε σύγκριση με το σκέλος CF.

Μία ενημερωμένη ανάλυση επιβίωσης που διενεργήθηκε με μέσο χρόνο παρακολούθησης τους 41,6 μήνες δεν έδειξε πλέον μία στατιστικά σημαντική διαφορά, αν και πάντα προς όφελος του TCF δοσολογικού σχήματος και έδειξε ότι το όφελος του TCF έναντι του CF παρατηρήθηκε ξεκάθαρα στο διάστημα επαλήθευσης μεταξύ 18 και 30 μηνών.

Η συνολική ποιότητα ζωής και τα αποτελέσματα κλινικού όφελους έδειξαν με συνέπεια βελτίωση προς όφελος του σκέλους TCF. Ασθενείς υπό αγωγή με TCF είχαν μεγαλύτερο χρόνο για το 5% της οριστικής επιδείνωσης της συνολικής κατάστασης της υγείας στο ερωτηματολόγιο QLQ-C30 ($p = 0,0121$) και μεγαλύτερο χρόνο για την οριστική επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης κατά Karnofsky ($p = 0,0088$) σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό αγωγή με CF.

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN) αξιολογήθηκε σε μία φάσης III, πολυκεντρική, ανοικτής αγωγής τυχαιοποιημένη μελέτη (TAX323). Σε αυτή τη μελέτη, 358 ασθενείς με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο SCCHN και κατάσταση απόδοσης κατά WHO 0 ή 1, τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα δύο σκέλη της θεραπείας. Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν 75 mg/m² docetaxel (T), ακολουθούμενη από cisplatin (P) 75 mg/m² ακολουθούμενη από 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² την ημέρα ως μία συνεχή έγχυση για 5 ημέρες. Το σχήμα αυτό χορηγείτο κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας σε περίπτωση παρατήρησης τουλάχιστον μίας ελάχιστο ανταπόκρισης ($\geq 25\%$ μείωση του δισδιάστατου μεγέθους του όγκου) μετά από 2 κύκλους θεραπείας. Κατά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων και ένα μέγιστο μεσοδιάστημα 7 εβδομάδων, οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν ακτινοθεραπεία (RT) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου για 7 εβδομάδες (TPF/RT). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της υπό σύγκριση ουσίας, έλαβαν cisplatin (P) 100 mg/m² ακολουθούμενη από 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² την ημέρα για 5 ημέρες. Αυτό το σχήμα χορηγείτο κάθε τρεις εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας σε περίπτωση παρατήρησης τουλάχιστον μίας ελάχιστο ανταπόκρισης ($\geq 25\%$ μείωση του δισδιάστατου μεγέθους του όγκου) έπειτα από 2 κύκλους θεραπείας. Κατά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων και ένα μέγιστο μεσοδιάστημα 7 εβδομάδων, οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν ακτινοθεραπεία (RT) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου για 7 εβδομάδες (PF/RT). Τοπικοπεριοχική θεραπεία με ακτινοβολία μεταδιδόταν είτε με ένα συμβατικό κλάσμα (1,8 Gy - 2,0 Gy άπαξ ημερησίως, 5 ημέρες την εβδομάδα για μία συνολική δόση 66 έως 70 Gy), είτε με επιταχυνόμενα/υπερκλασματοποιημένα σχήματα ακτινοθεραπείας (δισ ημερησίως, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 6 ωρών, 5 ημέρες την εβδομάδα). Για τα επιταχυνόμενα σχήματα υπήρχε σύσταση για μία συνολική δόση 70 Gy και για τα υπερκλασματοποιημένα σχήματα για μία συνολική δόση 74 Gy. Η χειρουργική εκτομή επιτρεπόταν έπειτα από τη χημειοθεραπεία, και πριν ή μετά την ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς στο σκέλος TPF έλαβαν αντιβιοτική προφυλακτική θεραπεία με ciprofloxacin 500 mg από του στόματος δισ ημερησίως για 10 ημέρες, ξεκινώντας κατά την ημέρα 5 κάθε κύκλου, ή το ισοδύναμο αυτού. Το κύριο τελικό σημείο αξιολόγησης αυτής της μελέτης, η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS), ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στο σκέλος TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF, $p = 0,0042$ (διάμεση PFS: 11,4 μήνες έναντι 8,3 μηνών, αντίστοιχα) με έναν συνολικό διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 33,7 μηνών. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη υπέρ του σκέλους TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF (διάμεση OS: 18,6 μήνες έναντι 14,5 μηνών, αντίστοιχα) με μία μείωση κατά 28% του κινδύνου θνησιμότητας, $p = 0,0128$. Η αποτελεσματικότητα παρουσιάζεται στον πιο κάτω πίνακα.

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο SCCHN (Ανάλυση Πρόθεσης-Προς-Θεραπεία)

| Τελικό σημείο | Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177 | Cis + 5-FU n = 181 |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|
| Διάμεση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (μήνες) (95% CI) Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (95% CI) *Τιμή p | 11,4 (10,1-14,0) | 8,3 (7,4-9,1) |
| | 0,70 (0,55-0,89) 0,0042 | |
| Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI) Αναλογία κινδύνου (95% CI) **Τιμή p | 18,6 (15,7-24,0) | 14,5 (11,6-18,7) |
| | 0,72 (0,56-0,93) 0,0128 | |
| Καλύτερη συνολική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία (%) (95% CI) ***Τιμή p | 67,8 (60,4-74,6) | 53,6 (46,0-61,0) |
| | 0,006 | |
| Καλύτερη συνολική ανταπόκριση στη θεραπεία της μελέτης [χημειοθεραπεία +/- ακτινοθεραπεία] (%) (95% CI) ***Τιμή p | 72,3 (65,1-78,8) | 58,6 (51,0-65,8) |
| | 0,006 | |
| Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία ± ακτινοθεραπεία (μήνες) (95% CI) Αναλογία κινδύνου (95% CI) **Τιμή p | n = 128 15,7 (13,4-24,6) | n = 106 11,7 (10,2-17,4) |
| | 0,72 (0,52-0,99) 0,0457 | |

Μία αναλογία κινδύνου μικρότερη του 1 ευνοεί το συνδυασμό docetaxel + cisplatin + 5-FU

*Μοντέλο Cox (προσαρμογή για πρωτοπαθή εστία όγκου, κλινικά στάδια T και N και φυσική κατάσταση σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ.)

**Δοκιμασία log-rank

***Δοκιμασία Chi-square

Παράμετροι ποιότητας ζωής

Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με TPF εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη επιδείνωση στη συνολική βαθμολογία υγείας σε σύγκριση με εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με PF (p = 0,01, με χρήση της κλίμακας EORTC QLQ-C30).

Παράμετροι κλινικού οφέλους

Η κλίμακα κατάστασης απόδοσης, για τις υποκλίμακες κεφαλής και τραχήλου (PSS-HN) που σχεδιάστηκαν για να μετρήσουν τη δυνατότητα κατανόησης του λόγου, την ικανότητα του ασθενούς να τρώει σε δημόσιο χώρο και την κανονικότητα της διατροφής, ευνοούσε σημαντικά το σκέλος TPF σε σύγκριση με το PF.

Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης κατά WHO ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στο σκέλος TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF. Η βαθμολογία της έντασης του άλγους βελτιώθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στις δύο ομάδες, υποδηλώνοντας επαρκή διαχείριση του άλγους.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με τοπικά προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN) αξιολογήθηκε σε μία τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτής αγωγής, φάσης III μελέτη (TAX324). Σε αυτή τη μελέτη,

501 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο SCCHN και κατάσταση απόδοσης κατά WHO 0 ή 1, τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα δύο σκέλη της θεραπείας. Τον πληθυσμό της μελέτης αποτελούσαν ασθενείς με πρακτικά ανεγχείρητη νόσο, ασθενείς με μικρή πιθανότητα ίασης μέσω εγχείρησης και ασθενείς που στόχευαν σε διατήρηση του οργάνου. Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας απευθυνόταν μόνο στα τελικά σημεία επιβίωσης ενώ η επιτυχία προστασίας του οργάνου δεν είχε ανακύψει επίσημα. Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν 75 mg/m² docetaxel (T) με ενδοφλέβια έγχυση την 1η ημέρα ακολουθούμενη από cisplatin (P) 100 mg/m², χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg/m²/ημέρα 5-fluorouracil (F) από την 1η έως την 4η ημέρα. Τα σχήματα επαναλαμβάνονταν κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν χημειοακτινοθεραπεία (CRT) σύμφωνα με το πρωτόκολλο (TPF/CRT). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της υπό σύγκριση ουσίας, έλαβαν cisplatin (P) 100 mg/m² χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg/m²/ημέρα 5-fluorouracil (F) από την 1η έως την 5η ημέρα. Τα σχήματα επαναλαμβάνονταν κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν CRT σύμφωνα με το πρωτόκολλο (PF/CRT).

Οι ασθενείς που ανήκαν και στα δύο σκέλη της θεραπείας επρόκειτο να λάβουν CRT για 7 εβδομάδες ακολουθούμενη από εισαγωγή χημειοθεραπείας με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων και όχι αργότερα από 8 εβδομάδες μετά από την έναρξη του τελευταίου κύκλου (22η – 56η ημέρα του τελευταίου κύκλου). Κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας χορηγείτο carboplatin (AUC 1,5) εβδομαδιαία με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας μίας ώρας για 7 δόσεις το μέγιστο. Η ακτινοβολία μεταδιδόταν με εξοπλισμό πολύ υψηλής τάσης, εφαρμόζοντας εφάπαξ ημερήσια κλασματοποίηση (2 Gy την ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα για 7 εβδομάδες, συνολικής δόσης 70-72 Gy). Η επέμβαση στην αρχική θέση της νόσου ή/και του τραχήλου μπορούσε να ληφθεί υπόψη οποιαδήποτε στιγμή μετά από την ολοκλήρωση της CRT. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης που ανήκαν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν προληπτικά αντιβιοτικά. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας αυτής της μελέτης, η συνολική επιβίωση (OS) ήταν σημαντικά μακρύτερο (δοκιμασία log-rank, p = 0,0058) συγκρίνοντας το σχήμα με την docetaxel έναντι του PF (μέση OS: 70,6 έναντι 30,1 μήνες, αντίστοιχα), με μια μείωση κατά 30% του κινδύνου θνησιμότητας σε σύγκριση με το PF (αναλογία κινδύνου (HR) = 0,70, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) = 0,54-0,90) με συνολικό διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 41,9 μήνες. Το δευτερεύον τελικό σημείο, PFS, έδειξε μια μείωση κατά 29% του κινδύνου της εξέλιξης ή του θανάτου και βελτίωση 22 μηνών στη διάμεση PFS (35,5 μήνες για το σχήμα TPF και 13,1 για το PF). Αυτό ήταν επίσης στατιστικά σημαντικό με αναλογία κινδύνου 0,71, 95% CI 0,56-0,90, δοκιμασία log-rank, p = 0,004. Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα.

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών με τοπικά προχωρημένο SCCHN (Ανάλυση Πρόθεσης-Προς-Θεραπεία)

| Τελικό σημείο | Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255 | Cis + 5-FU n = 246 |
|---|--------------------------------------|-----------------------|
| Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI) Αναλογία κινδύνου: (95% CI) *Τιμή p | 70,6 (49,0-NA) | 30,1 (20,9-51,5) |
| | 0,70 (0,54-0,90) 0,0058 | |
| Διάμεση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (μήνες) (95% CI) Αναλογία κινδύνου: (95% CI) **Τιμή p | 35,5 (19,3-NA) | 13,1 (10,6-20,2) |
| | 0,71 (0,56-0,90) 0,004 | |
| Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (CR + PR) στη χημειοθεραπεία (%) (95% CI) ***Τιμή p | 71,8 (65,8-77,2) | 64,2 (57,9-70,2) |
| | 0,070 | |
| Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (CR + PR) στη θεραπεία της μελέτης [χημειοθεραπεία +/- χημειοακτινοθεραπεία] (%) (95% CI) ***Τιμή p | 76,5 (70,8-81,5) | 71,5 (65,5-77,1) |
| | 0,209 | |

Μια αναλογία κινδύνου μικρότερη του 1 ευνοεί το συνδυασμό docetaxel + cisplatin + fluorouracil

*Μη προσαρμοσμένη δοκιμασία log-rank

**Μη προσαρμοσμένη δοκιμασία log-rank, χωρίς προσαρμογή για πολλαπλές συγκρίσεις

***Δοκιμασία Chi-square, χωρίς προσαρμογή για πολλαπλές συγκρίσεις

NA: Δεν εφαρμόζεται

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει άρει την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το TAXOTERE σε όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού για τον καρκίνο του μαστού, τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, τον καρκίνο του προστάτη, το γαστρικό καρκίνωμα και τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, εξαιρουμένου του λιγότερο διαφοροποιημένου ρινοφαρυγγικού καρκινώματος τύπου II και III (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φαρμακοκινητική της docetaxel έχει μελετηθεί σε ενήλικες καρκινοπαθείς μετά από χορήγηση 20-115 mg/m² κατά τη διάρκεια μελετών φάσης I. Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της docetaxel είναι ανεξάρτητα της δόσης και ακολουθούν ένα τριδιαμερισματικό φαρμακοκινητικό μοντέλο με χρόνους ημιζωής για τις φάσεις α, β και γ, 4 min, 36 min και 11,1 h, αντιστοίχως. Η βραδεία τελευταία φάση οφείλεται, εν μέρει, σε σχετικώς βραδεία εκροή της docetaxel από το περιφερικό διαμέρισμα.

Κατανομή

Μετά από τη χορήγηση δόσης 100 mg/m² με έγχυση μίας ώρας η μέση συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 3,7 μg/ml και η αντίστοιχη τιμή AUC 4,6 h.μg/ml. Οι μέσες τιμές για τη συνολική κάθαρση και τον όγκο κατανομής στη σταθεροποιημένη φάση (steady state) ήταν 21 l/h/m² και 113 l, αντιστοίχως.

Η μεταβολή της συνολικής κάθαρσης, που οφείλεται σε ιδιοσυγκρασιακούς παράγοντες, ήταν περίπου 50%. Η docetaxel συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό μεγαλύτερο από 95%.

Αποβολή

Μια μελέτη με ¹⁴C-docetaxel διεξήχθη σε τρεις καρκινοπαθείς. Η docetaxel απομακρύνθηκε, σε επτά ημέρες, τόσο με τα ούρα όσο και με τα κόπρανα, μέσω οξειδωτικού μεταβολισμού της ομάδας του τριτοταγούς βουτυλεστέρα στο κυτόχρωμα P450. Η απέκκριση από τα ούρα και τα κόπρανα ήταν περίπου 6% και 75% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας αντιστοίχως. Σχεδόν 80% της ραδιενέργειας που ανακτάται στα κόπρανα απεκκρίνεται κατά τη διάρκεια του πρώτου 48ωρου με τη μορφή ενός κύριου και τριών δευτερευόντων ανενεργών μεταβολιτών καθώς και σε πολύ μικρές ποσότητες αμετάβλητου φαρμακευτικού προϊόντος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμών διεξήχθη με τη docetaxel σε 577 ασθενείς. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που υπολογίστηκαν με βάση το μοντέλο πλησίαζαν πολύ εκείνες που υπολογίστηκαν από τις μελέτες της φάσης I. Η φαρμακοκινητική της docetaxel δεν επηρεάστηκε από την ηλικία ή το φύλο του ασθενούς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε έναν μικρό αριθμό ασθενών (n = 23) τα δεδομένα των κλινικών εξετάσεων υποδηλώνουν μία ήπια ηπατική δυσλειτουργία (τιμές ALT, AST 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα σε συνδυασμό με τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα). Η ολική κάθαρση ήταν κατά μέσο όρο 27% χαμηλότερη (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατακράτηση υγρών

Η κάθαρση της docetaxel δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με μικρή ή μέτρια κατακράτηση υγρών και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή κατακράτηση υγρών.

Συνδυασμένη θεραπεία

Doxorubicin

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό, η docetaxel δεν επηρεάζει την κάθαρση της doxorubicin και τα επίπεδα της doxorubicinol (μεταβολίτης της doxorubicin) στο πλάσμα. Οι φαρμακοκινητικές της docetaxel, της doxorubicin και της κυκλοφωσφαμίδης δεν επηρεάζονται από τη συγχορήγησή τους.

Capecitabine

Μελέτη φάσης I με αντικείμενο την αξιολόγηση της επίδρασης της capecitabine στη φαρμακοκινητική της docetaxel και αντίστροφα, δεν έδειξε καμία επίδραση της capecitabine στη φαρμακοκινητική της docetaxel (C_{max} και AUC) και καμία επίδραση της docetaxel στη φαρμακοκινητική ενός από τους μεταβολίτες που σχετίζονται με την capecitabine, του 5'-DFUR.

Cisplatin

Η κάθαρση της docetaxel κατά τη θεραπεία συνδυασμού με cisplatin ή carboplatin ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε με μονοθεραπεία. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της cisplatin που χορηγήθηκε αμέσως μετά την έγχυση docetaxel είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε με cisplatin ως μονοθεραπεία.

Cisplatin και 5-fluorouracil

Η χορήγηση συνδυασμού docetaxel, cisplatin και 5-fluorouracil σε 12 ασθενείς με συμπαγείς όγκους δεν είχε επίδραση στην φαρμακοκινητική του κάθε φαρμακευτικού προϊόντος ξεχωριστά.

Πρεδνιζόνη και δεξαμεθαζόνη

Η επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel μελετήθηκε σε 42 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε με την πρότυπη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή δεξαμεθαζόνης.

Πρεδνιζόνη

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η καρκινογόνος δράση της docetaxel δεν έχει μελετηθεί.

Έχει δειχθεί ότι η docetaxel προκαλεί μεταλλάξεις στην *in vitro* δοκιμασία μικροπυρηνικών και χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε κύτταρα CHO-K1 και στην *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία στο μυ. Εντούτοις, δεν προκάλεσε μεταλλάξεις στη δοκιμασία Ames ή στη δοκιμασία CHO/HGPRT γονιδιακής μετάλλαξης. Τα αποτελέσματα αυτά είναι συμβατά με τη φαρμακολογική δράση της docetaxel.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους όρχεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε τρωκτικά αποδεικνύουν ότι η docetaxel μπορεί να βλάψει την ανδρική γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Φιαλίδιο με πυκνό διάλυμα:
Πολυσορβικό 80
Κιτρικό οξύ.

Φιαλίδιο διαλύτη:
Αιθανόλη 95%
Ύδωρ για ενέσιμα.

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

- 2 χρόνια.
- Διάλυμα πρόμιγμα: Το διάλυμα προμίγματος περιέχει 10 mg/ml docetaxel και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος προμίγματος είναι αποδεδειγμένη, για χρονικό διάστημα 8 ωρών, όταν φυλάσσεται μεταξύ 2°C και 8°C ή σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C).
- Διάλυμα έγχυσης: το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 4 ωρών σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C ή μικρότερη των 2°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του διαλυθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε συσκευασία κυψέλης περιέχει:

- ένα φιαλίδιο μίας δόσης με πυκνό διάλυμα και
- ένα φιαλίδιο μίας δόσης με διαλύτη.

Φιαλίδιο πυκνού διαλύματος TAXOTERE 20 mg/0,5 ml για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Διαυγές γυάλινο (τύπου I) φιαλίδιο των 7 ml με πράσινο αποσπώμενο πώμα.

Αυτό το φιαλίδιο περιέχει 0,5 ml διαλύματος 40 mg/ml docetaxel σε πολυσορβικό 80 (όγκος πλήρωσης: 24,4 mg/0,61 ml). Αυτός ο όγκος πλήρωσης έχει καθοριστεί και εκτιμηθεί κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του TAXOTERE για να αντισταθμίσει την απώλεια υγρού κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας του προμίγματος που οφείλεται στον αφρό που δημιουργείται, στην προσκόλληση στα τοιχώματα του φιαλιδίου και στον «ανεκμετάλλευτο όγκο». Αυτή η υπερπλήρωση διασφαλίζει, μετά από αραιώση με όλο το περιεχόμενο του συνοδευτικού φιαλιδίου του διαλύτη για το TAXOTERE, την ύπαρξη ενός ελάχιστου εξαγωγίμου όγκου 2 ml προμίγματος που περιέχει 10 mg/ml docetaxel, το οποίο αντιστοιχεί στην αναγραφόμενη ποσότητα των 20 mg/0,5 ml ανά φιαλίδιο.

Φιαλίδιο διαλύτη

Διαυγές γυάλινο (τύπου I) φιαλίδιο των 7 ml με άχρωμο διαφανές αποσπώμενο πώμα.

Το φιαλίδιο του διαλύτη περιέχει 1,5 ml διαλύματος 13% (w/w) αιθανόλης 95% σε ύδωρ για ενέσιμα (όγκος πλήρωσης: 1,98 ml). Η προσθήκη ολόκληρου του περιεχομένου του φιαλιδίου του διαλύτη στο περιεχόμενο του φιαλιδίου TAXOTERE 20 mg/0,5 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, διασφαλίζει συγκέντρωση προμίγματος 10 mg/ml docetaxel.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το TAXOTERE είναι αντινεοπλασματικός παράγοντας και, όπως συμβαίνει και με άλλες δυννητικά τοξικές ενώσεις, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χρήση και την προετοιμασία των διαλυμάτων TAXOTERE. Συνιστάται η χρήση γαντιών.

Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα TAXOTERE, το διάλυμα πρόμιγμα ή το διάλυμα για έγχυση έρθουν σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως και επιμελώς με σαπούνι και νερό την περιοχή. Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα TAXOTERE, το διάλυμα πρόμιγμα ή το διάλυμα έγχυσης έρθουν σε επαφή με τους βλεννογόνους πλυθείτε αμέσως και επιμελώς με νερό.

Προετοιμασία για ενδοφλέβια χορήγηση

α) Προετοιμασία του διαλύματος πρόμιγμα TAXOTERE (10 mg docetaxel/ml)

Εάν τα φιαλίδια φυλάσσονται υπό ψύξη, αφήστε τον κατάλληλο αριθμό κουτιών TAXOTERE σε ηρεμία για 5 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C).

Χρησιμοποιείστε μια σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα, απομακρύνετε με άσηπτο τρόπο ολόκληρο το περιεχόμενο του φιαλιδίου του διαλύτη για το TAXOTERE, αναστρέφοντας μερικώς το φιαλίδιο.

Ενέστε ολόκληρο το περιεχόμενο της σύριγγας στο αντίστοιχο φιαλίδιο του TAXOTERE.

Βγάλτε τη σύριγγα και τη βελόνα και αναμίξτε με το χέρι με επαναλαμβανόμενες αναστροφές τουλάχιστον για 45 δευτερόλεπτα. Μην το ανακινείτε.

Αφήστε το φιαλίδιο του προμίγματος σε ηρεμία για 5 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C) και μετά ελέγξτε αν το διάλυμα είναι ομογενές και διαυγές. (Η παρουσία αφρού είναι φυσιολογική ακόμη και μετά την άρροδο 5 λεπτών λόγω της παρουσίας του πολυσορβικού 80 στη σύνθεση).

Το διάλυμα πρόμιγμα περιέχει 10 mg/ml docetaxel και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος πρόμμιγματος είναι

αποδεδειγμένη, για χρονικό διάστημα 8 ωρών, όταν φυλάσσεται μεταξύ 2°C και 8°C ή σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C).

β) Προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης

Μπορεί να είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν περισσότερα από ένα φιαλίδια προμίγματος για να χορηγηθεί η απαιτούμενη δόση στον ασθενή. Με βάση την απαιτούμενη δόση για κάθε ασθενή, που εκφράζεται σε mg, χρησιμοποιήστε βαθμονομημένες σύριγγες με προσαρμοσμένη βελόνα για να αφαιρέσετε με άσηπτο τρόπο τον ανάλογο όγκο προμίγματος που περιέχει 10 mg/ml docetaxel, από τον ανάλογο αριθμό φιαλιδίων προμίγματος. Για παράδειγμα, μια δόση 140 mg docetaxel θα απαιτούσε 14 ml διαλύματος προμίγματος docetaxel.

Ενέστε τον απαιτούμενο όγκο προμίγματος μέσα σε ένα σάκο ή σε μία φιάλη έγχυσης περιεκτικότητας 250 ml που περιέχει είτε 5% διάλυμα γλυκόζης ή διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση.

Εάν απαιτείται μεγαλύτερη δόση από 200 mg docetaxel, χρησιμοποιήστε ένα μέσο έγχυσης μεγαλύτερου όγκου, ούτως ώστε η συγκέντρωση της docetaxel, να μην υπερβεί τα 0,74 mg/ml.

Αναμίξτε με το χέρι το περιεχόμενο του σάκου ή της φιάλης έγχυσης εφαρμόζοντας περιστροφικές κινήσεις.

Το διάλυμα έγχυσης TAXOTERE θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 4 ωρών και θα πρέπει να χορηγείται με άσηπτο τρόπο ως έγχυση 1 ώρας σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C) και συνθήκες κανονικού φωτισμού.

Όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα που χορηγούνται παρεντερικώς, το TAXOTERE διάλυμα πρόμιγμα και διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά πριν από τη χρήση, ενώ διαλύματα που έχουν καθιζήσει θα πρέπει να απορρίπτονται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Mature IP, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/95/002/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Νοεμβρίου 1995

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Νοεμβρίου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TAXOTERE 80 mg/2 ml πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο μίας δόσης TAXOTERE 80 mg/2 ml πυκνού διαλύματος περιέχει docetaxel (ως τριένυδρο άλας) που αντιστοιχεί σε 80 mg docetaxel (άνδρης). Το ιζώδες διάλυμα περιέχει 40 mg/ml docetaxel (άνδρη).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις: Κάθε φιαλίδιο μίας δόσης με διαλύτη περιέχει 13% (w/w) αιθανόλης 95% (v/v) σε ύδωρ για ενέσιμα (932 mg αιθανόλης 95% v/v).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές ιζώδες, κίτρινο έως καφεκίτρινο διάλυμα.
Ο διαλύτης είναι ένα άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καρκίνος του μαστού

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη ενδείκνυται για την επικουρική θεραπεία ασθενών με:

- εγχειρίσιμο και θετικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού
- εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού.

Για ασθενείς με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού, η συμπληρωματική θεραπεία θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία σύμφωνα με τα διεθνώς εδραιωμένα κριτήρια για την πρωτογενή θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού (βλ. παράγραφο 5.1).

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με doxorubicin ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού οι οποίες δεν έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο.

Το TAXOTERE ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού μετά την αποτυχία χημειοθεραπείας. Η προηγούμενη χημειοθεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει ανθρακυκλίνη ή αλκυλιωτικό παράγοντα.

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με trastuzumab ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν το HER2 και οι οποίες δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο.

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με capecitabine ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού μετά την αποτυχία κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Η προηγούμενη θεραπεία θα πρέπει να συμπεριελάμβανε μία ανθρακυκλίνη.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το TAXOTERE ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, μετά την αποτυχία προηγούμενης χημειοθεραπείας.

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με cisplatin ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μη χειρουργήσιμο, τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενης χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο.

Καρκίνος του προστάτη

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη.

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρογόνου (ADT), με ή χωρίς πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη.

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα στομάχου, συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενης χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο.

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil ενδείκνυται για τη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών με τοπικά προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χρήση της docetaxel θα πρέπει να περιορίζεται σε μονάδες ειδικευμένες στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού εξειδικευμένου στη χρήση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 6.6).

Δοσολογία

Σε καρκίνο του μαστού, σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σε καρκίνο του στομάχου και σε καρκίνο κεφαλής και τραχήλου μπορεί να χρησιμοποιηθεί η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία συνίσταται στην από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως 16 mg δεξαμεθαζόνης ημερησίως (π.χ. 8 mg δύο φορές την ημέρα) για 3 ημέρες, αρχίζοντας 1 ημέρα πριν από τη χορήγηση της docetaxel, εκτός εάν αυτό αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη, όπου γίνεται συνδυασμένη χρήση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, το προκαταρκτικό φαρμακευτικό σχήμα που συνιστάται είναι 8 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη, ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη χρήση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, το προκαταρκτικό φαρμακευτικό σχήμα που συνιστάται είναι 8 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.4).

Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας.

Η docetaxel χορηγείται ως έγχυση 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες.

Καρκίνος του μαστού

Στη συμπληρωματική θεραπεία εγχειρίσιμου και θετικών ή αρνητικών λεμφαδένων καρκίνου του μαστού η συνιστώμενη δοσολογία docetaxel είναι 75 mg/m² χορηγούμενη 1 ώρα μετά από τη

χορήγηση 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους (δοσολογικό σχήμα TAC) (βλ. επίσης «Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής»). Για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού η συνιστώμενη δόση docetaxel χορηγούμενη ως μονοθεραπεία είναι 100 mg/m². Ως θεραπεία πρώτης γραμμής η docetaxel χορηγείται σε δόση 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin (50 mg/m²).

Σε συνδυασμό με trastuzumab η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 100 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες, με την trastuzumab χορηγούμενη εβδομαδιαίως. Στην πιλοτική μελέτη, η αρχική έγχυση docetaxel άρχισε την επόμενη ημέρα από την πρώτη δόση trastuzumab. Οι επόμενες δόσεις docetaxel χορηγήθηκαν αμέσως μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης trastuzumab, εφόσον η προηγούμενη δόση trastuzumab είχε γίνει καλά ανεκτή. Για τη δόση και τη χορήγηση της trastuzumab, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Σε συνδυασμό με capecitabine, η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 75 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες, συνδυαζόμενη με 1.250 mg/m² capecitabine δύο φορές ημερησίως (μέσα σε 30 λεπτά μετά από ένα γεύμα) για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από μία εβδομάδα διακοπής. Για τον υπολογισμό της δόσης capecitabine σύμφωνα με την επιφάνεια σώματος βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία προκειμένου να αντιμετωπιστούν για μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 75 mg/m² docetaxel ακολουθούμενο από 75 mg/m² cisplatin για 30-60 λεπτά. Για τη θεραπεία μετά από αποτυχία προηγούμενης χημειοθεραπείας που βασίζεται σε πλατίνα, η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m² ως μονοθεραπεία.

Καρκίνος του προστάτη

Μεταστατικός ανθεκτικός στον ενουχιισμό καρκίνος του προστάτη

Η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m² docetaxel. 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης χορηγούνται από του στόματος, 2 φορές ημερησίως, συνεχώς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Μεταστατικός ορμονοευαίσθητος καρκίνος του προστάτη

Η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m² docetaxel κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης μπορεί να χορηγηθούν από του στόματος, δύο φορές ημερησίως, συνεχώς.

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 75 mg/m² ως έγχυση 1 ώρας, που ακολουθείται από cisplatin 75 mg/m² ως έγχυση 1 έως 3 ωρών (και τα δύο την πρώτη ημέρα), που ακολουθούνται από 5-fluorouracil 750 mg/m² ημερησίως που χορηγούνται ως 24ωρη συνεχής έγχυση για 5 ημέρες, ξεκινώντας από την αρχή της έγχυσης cisplatin. Η αγωγή επαναλαμβάνεται κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική αγωγή με αντιεμετικά και κατάλληλη ενυδάτωση για τη χορήγηση cisplatin. Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας (βλ. επίσης Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής).

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική αγωγή με αντιεμετικά και κατάλληλη ενυδάτωση (πριν από τη χορήγηση cisplatin και μετά από αυτή). Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας. Όλοι οι ασθενείς που είναι στο σκέλος της docetaxel και στις δύο μελέτες, TAX 323 και TAX 324, έλαβαν προληπτικά αντιβιοτικά.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)
Για τη θεραπεία εισαγωγής του ανεγχείρητου τοπικά προχωρημένου πλακώδους καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου (SCCHN), η συνιστώμενη δόση της docetaxel είναι 75 mg/m² ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας ακολουθούμενη από cisplatin 75 mg/m² εντός 1 ώρας, κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από 5-fluorouracil ως μία συνεχής έγχυση 750 mg/m² την ημέρα για πέντε ημέρες. Αυτό το σχήμα χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας. Έπειτα από τη

χημειοθεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ακτινοθεραπεία.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)
Για τη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με τοπικά προχωρημένο (πρακτικά ανεγχείρητο, χαμηλής πιθανότητας ίαση μέσω εγχείρησης και στόχευση διατήρησης του οργάνου) πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN), η συνιστώμενη δόση της docetaxel είναι 75 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από cisplatin 100 mg/m² χορηγούμενη με έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες, ακολουθούμενη από 5-fluorouracil ως συνεχής έγχυση 1000 mg/m² ημερησίως από την 1η έως την 4η ημέρα. Αυτό το σχήμα χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Μετά από τη χημειοθεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν χημειοακτινοθεραπεία.

Σχετικά με τις ρυθμίσεις της δόσης της cisplatin και της 5-fluorouracil, βλέπε την αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής

Γενικά

Η docetaxel πρέπει να χορηγείται όταν ο αρχικός αριθμός των ουδετεροφίλων είναι ≥ 1.500 κύτταρα/mm³. Σε ασθενείς οι οποίες κατά τη θεραπεία με docetaxel παρουσίασαν είτε εμπύρετη ουδετεροπενία, αριθμό ουδετεροφίλων < 500 κύτταρα/mm³ για περισσότερο από μία εβδομάδα, είτε βαριές ή αθροιστικές δερματικές αντιδράσεις ή βαριά περιφερική νευροπάθεια η δόση της docetaxel θα πρέπει να μειώνεται από 100 mg/m² σε 75 mg/m² ή/και από 75 σε 60 mg/m². Εάν ένας ασθενής συνεχίζει να παρουσιάζει τις αντιδράσεις αυτές κατά τη χορήγηση 60 mg/m² η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Συμπληρωματική θεραπεία καρκίνου του μαστού

Το ενδεχόμενο χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF θα πρέπει να εξετάζεται στις ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία με docetaxel, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (TAC) για καρκίνο του μαστού. Στις ασθενείς οι οποίες παρουσιάζουν εμπύρετη ουδετεροπενία ή/και ουδετεροπενική λοίμωξη θα πρέπει να μειωθεί η δόση docetaxel που λαμβάνουν στα 60 mg/m² σε όλους τους επόμενους κύκλους (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Στις ασθενείς που παρουσιάζεται στοματίτιδα 3ου ή 4ου βαθμού πρέπει να μειώνεται η δόση στα 60 mg/m².

Σε συνδυασμό με cisplatin

Σε ασθενείς στους οποίους αρχικά η δόση ήταν 75 mg/m² docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και των οποίων οι κατώτερες τιμές των αιμοπεταλίων κατά τον προηγούμενο κύκλο της θεραπείας είναι < 25.000 κύτταρα/mm³ ή σε ασθενείς που παρουσιάζουν εμπύρετη ουδετεροπενία ή σε ασθενείς με βαριά, μη αιματολογική τοξικότητα, η δόση της docetaxel στους επόμενους κύκλους πρέπει να μειωθεί σε 65 mg/m². Σχετικά με την τροποποίηση της δόσης της cisplatin, ανατρέξτε στην αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Σε συνδυασμό με capecitabine

- Για τις τροποποιήσεις της δόσης, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine.
- Για ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν την πρώτη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 2 η οποία επιμένει κατά την επόμενη αγωγή με docetaxel/capecitabine, η αγωγή πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η τοξικότητα να μειωθεί σε βαθμού 0-1 και να συνεχιστεί με χορήγηση του 100% της αρχικής δόσης.
- Για ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν τη δεύτερη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 2 ή την πρώτη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 3, οποιαδήποτε χρονική περίοδο κατά τη διάρκεια του θεραπευτικού κύκλου, η θεραπεία πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η τοξικότητα να υποχωρήσει σε βαθμού 0-1, και μετά θα πρέπει να επαναληφθεί η θεραπεία με 55 mg/m² docetaxel.
- Για κάθε επακόλουθη εμφάνιση τοξικότητας ή για κάθε τοξικότητα βαθμού 4, η δόση της docetaxel θα πρέπει να διακοπεί.

Για τις τροποποιήσεις της δόσης της trastuzumab, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

Εάν παρουσιαστεί επεισόδιο εμπύρετης ουδετεροπενίας, παρατεταμένης ουδετεροπενίας ή ουδετεροπενικής λοίμωξης ανεξάρτητα από τη χρήση G-CSF, η δόση της docetaxel θα πρέπει να ελαττωθεί από 75 mg/m² σε 60 mg/m². Εάν παρουσιαστούν επακόλουθα επεισόδια επιπλεγμένης ουδετεροπενίας η δόση της docetaxel θα πρέπει να μειωθεί από 60 mg/m² σε 45 mg/m². Σε περίπτωση θρομβοπενίας σταδίου 4 η δόση docetaxel θα πρέπει να ελαττωθεί από 75 σε 60 mg/m². Δεν θα πρέπει να επαναχορηγούνται σε ασθενείς επακόλουθοι κύκλοι docetaxel μέχρις ότου τα ουδετερόφιλα επανέλθουν σε επίπεδο > 1.500 κύτταρα/mm³ και τα αιμοπετάλια επανέλθουν στο επίπεδο των > 100.000 κύτταρα/mm³. Διακόψτε τη θεραπεία εάν αυτές οι τοξικότητες εμμένουν (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστώμενες δοσολογικές τροποποιήσεις για τοξικότητες σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (5-FU):

| Τοξικότητα | Τροποποίηση δόσης |
|------------------------------------|--|
| Διάρροια βαθμού 3 | Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: στη συνέχεια μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%. |
| Διάρροια βαθμού 4 | Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης docetaxel και 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: διακοπή αγωγής. |
| Στοματίτιδα/βλενογονίτιδα βαθμού 3 | Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: διακοπή μόνο της 5-FU, σε όλους τους επακόλουθους κύκλους. Τρίτο επεισόδιο: μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%. |
| Στοματίτιδα/βλενογονίτιδα βαθμού 4 | Πρώτο επεισόδιο: διακοπή μόνο της 5-FU, σε όλους τους επακόλουθους κύκλους. Δεύτερο επεισόδιο: μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%. |

Για τις προσαρμογές της δόσης στη cisplatin και στην 5-fluorouracil, βλ. την αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Στις πιλοτικές μελέτες SCCHN σε ασθενείς, οι οποίοι εμφάνιζαν επιπλεγμένη ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένων παρατεταμένης ουδετεροπενίας, εμπύρετης ουδετεροπενίας ή λοίμωξης), υπήρχε σύσταση για τη χρήση G-CSF για την παροχή προφυλακτικής κάλυψης (π.χ. ημέρα 6-15) σε όλους τους επακόλουθους κύκλους.

Ειδικές κατηγορίες πληθυσμών:

Ασθενείς με ηπατική βλάβη

Με βάση φαρμακοκινητικά δεδομένα για τη docetaxel ως μονοθεραπεία 100 mg/m², σε ασθενείς με αύξηση τόσο στις τιμές των τρανσαμινασών (ALT και/ή AST) 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα (ULN) όσο και στις τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, η προτεινόμενη δοσολογία της docetaxel είναι 75 mg/m² (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης στο πλάσμα > ULN και/ή τιμές ALT και AST 3,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης 6 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για μείωση της δόσεως και η docetaxel δεν πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι απολύτως ενδεικνύμενο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική βλάβη που έλαβαν θεραπεία docetaxel σε συνδυασμό.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil για τη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου, η πιλοτική κλινική μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ALT και/ή AST > 1,5 × ULN σε συνδυασμό με αλκαλική φωσφατάση > 2,5 × ULN, και χολερυθρίνη > 1 × ULN. Για αυτούς τους ασθενείς, δεν

μπορεί να συστηθεί μείωση της δόσης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η docetaxel εκτός εάν ενδείκνυται αυστηρώς. Δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό στις άλλες ενδείξεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TAXOTERE στο ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα σε παιδιά ηλικίας από 1 μηνός έως κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμη εδραιωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του TAXOTERE στον παιδιατρικό πληθυσμό στις ενδείξεις του καρκίνου του μαστού, του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, του καρκίνου του προστάτη, του γαστρικού καρκινώματος και του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, εξαιρουμένου του λιγότερο διαφοροποιημένου ρινοφαρυγγικού καρκινώματος τύπου II και III.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Με βάση μία φαρμακοκινητική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, δεν προκύπτει η ανάγκη ειδικών οδηγιών για τη χρήση της docetaxel σε ηλικιωμένους.

Κατά τον συνδυασμό με capecitabine, σε ασθενείς 60 ετών και άνω, συνιστάται μείωση της αρχικής δόσης της capecitabine στο 75% (βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine).

Τρόπος χορήγησης

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία και χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στο τμήμα 6.1.

Η docetaxel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με αρχικό αριθμό ουδετεροφίλων < 1.500 κύτταρα/ mm^3 .

Η docetaxel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Επίσης ισχύουν οι αντενδείξεις των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, όταν αυτά συνδυάζονται με docetaxel.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε καρκίνο του μαστού και σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή η οποία συνίσταται στην από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως 16 mg dexamethasone ημερησίως (δηλ. 8 mg BID), για 3 ημέρες αρχίζοντας 1 ημέρα πριν από τη χορήγηση της docetaxel, εκτός αν αυτό αντενδείκνυται, δύναται να περιορίσει την κατακράτηση υγρών και τη σοβαρότητα αυτής, καθώς επίσης και τη σοβαρότητα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Σε καρκίνο του προστάτη η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή είναι 8 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.2).

Αιματολογία

Η ουδετεροπενία είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της docetaxel. Ο αριθμός των ουδετεροφίλων πέφτει στις κατώτερες τιμές (ναδίρ) κατά μέσον όρο την έβδομη ημέρα μετά τη χορήγηση της docetaxel, όμως αυτό το διάστημα μπορεί να είναι μικρότερο σε ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί εντατική θεραπευτική αγωγή. Κατά τη διάρκεια της αγωγής με docetaxel πρέπει να διεξάγεται συχνά πλήρης αιματολογικός έλεγχος. Η docetaxel θα πρέπει να επαναχορηγείται στους ασθενείς όταν ο αριθμός των ουδετεροφίλων επανέλθει σε ένα επίπεδο $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε περίπτωση σοβαρής ουδετεροπενίας (< 500 ουδετερόφιλα/mm³ για επτά ή περισσότερες ημέρες) κατά την πορεία μίας συνεδρίας με docetaxel, συνιστάται μείωση της δοσολογίας για τους επόμενους κύκλους θεραπείας ή η χρήση κατάλληλης συμπτωματικής αγωγής για την αντιμετώπισή της (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (TCF), εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε χαμηλότερα ποσοστά όταν οι ασθενείς λάμβαναν προληπτικά G-CSF. Ασθενείς υπό αγωγή με TCF θα πρέπει να λαμβάνουν προληπτικά G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος επιπλεγμένης ουδετεροπενίας (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη). Ασθενείς που λαμβάνουν TCF θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (TAC), εμπύρετη ουδετεροπενία ή/και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκαν σε χαμηλότερα ποσοστά όταν οι ασθενείς λάμβαναν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF. Το ενδεχόμενο χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία με TAC για τον καρκίνο του μαστού προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος επιπλεγμένης ουδετεροπενίας (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη). Ασθενείς που λαμβάνουν TAC θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Γαστρεντερικές αντιδράσεις

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ουδετεροπενία, ιδιαίτερα σε κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών. Αν και η πλειοψηφία των περιπτώσεων εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια του πρώτου ή του δεύτερου κύκλου θεραπείας με σχήμα που περιέχει docetaxel, η εντεροκολίτιδα θα μπορούσε να αναπτυχθεί ανά πάσα στιγμή και θα μπορούσε να οδηγήσει σε θάνατο ήδη από την πρώτη ημέρα που παρουσιάστηκε. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πρώιμες εκδηλώσεις σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.2, 4.4 Αιματολογία και 4.8).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την πιθανότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας ιδιαίτερος κατά τη διάρκεια της πρώτης και της δεύτερης έγχυσης. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να παρατηρηθούν μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της χορήγησης της docetaxel, συνεπώς θα πρέπει να είναι διαθέσιμα τα απαραίτητα μέσα για την αντιμετώπιση υπότασης και βρογχόσπασμου. Στην περίπτωση εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας, τα ήπια συμπτώματα, όπως έξαψη ή εντοπισμένες δερματικές αντιδράσεις, δεν απαιτούν διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, σοβαρές αντιδράσεις όπως σοβαρή υπόταση, βρογχόσπασμος ή γενικευμένο εξάνθημα/ερύθημα, απαιτούν άμεση διακοπή της χορήγησης της docetaxel και κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Ασθενείς που έχουν παρουσιάσει σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας δεν θα πρέπει να υποβληθούν ξανά σε αγωγή με docetaxel. Ασθενείς οι οποίοι έχουν εμφανίσει προηγουμένως αντίδραση υπερευαισθησίας στην πακλιταξέλη μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης αντίδρασης υπερευαισθησίας στη docetaxel, συμπεριλαμβανομένης της αντίδρασης υπερευαισθησίας βαρύτερης μορφής. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας με docetaxel.

Δερματικές αντιδράσεις

Παρατηρήθηκε εντοπισμένο δερματικό ερύθημα των άκρων (παλάμες των χεριών και πέλματα των ποδιών) με οίδημα ακολουθούμενο από απολέπιση. Αναφέρθηκαν σοβαρά συμπτώματα, όπως εξανθήματα ακολουθούμενα από απολέπιση, τα οποία οδήγησαν σε προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της αγωγής με docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.2).

Έχουν αναφερθεί Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις (SCAR) όπως το Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) και η Οξεία Γενικευμένη Εξάνθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) με τη θεραπεία με docetaxel. Οι ασθενείς θα πρέπει να

ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα σοβαρών εκδηλώσεων του δέρματος και να παρακολουθούνται στενά. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή του docetaxel.

Κατακράτηση υγρών

Ασθενείς με σοβαρή κατακράτηση υγρών όπως υπεζωκοτική συλλογή (πλευριτικό εξίδρωμα ή διίδρωμα), περικαρδιακή συλλογή (εξίδρωμα ή διίδρωμα) και ασκίτη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Διαταραχές του αναπνευστικού

Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, διάμεση πνευμονία/πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονική ίνωση και αναπνευστική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί και μπορεί να σχετίζονται με θανατηφόρο έκβαση. Περιστατικά πνευμονίτιδας από ακτινοβολία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ακτινοθεραπεία.

Εάν αναπτυχθούν νέα ή επιδεινωθούν τα πνευμονικά συμπτώματα, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, να διερευνώνται άμεσα και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Η διακοπή της αγωγής με docetaxel συστήνεται μέχρι να είναι διαθέσιμη η διάγνωση. Έγκαιρη χρήση υποστηρικτικών μέτρων φροντίδας μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της κατάστασης. Το όφελος της επανάληψης της θεραπείας με docetaxel θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς που τους έχουν χορηγηθεί 100 mg/m² docetaxel ως μονοθεραπεία και έχουν τιμές τρανσαμινασών (ALT και/ή AST) 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και ταυτοχρόνως εμφανίζουν τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα (ULN), υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως θάνατοι λόγω τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας και γαστρεντερικής αιμορραγίας που μπορεί να είναι θανατηφόρα, εμπύρετης ουδετεροπενίας, λοιμώξεων, θρομβοπενίας, στοματίτιδας και εξασθένησης. Συνεπώς, η προτεινόμενη δοσολογία της docetaxel σε ασθενείς με υψηλές τιμές στις εξετάσεις που διεξάγονται για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας (LFTs) είναι 75 mg/m² και αυτές οι εξετάσεις (LFTs) πρέπει να διεξάγονται στην αρχή της θεραπείας και πριν την έναρξη κάθε κύκλου (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με υψηλές τιμές χολερυθρίνης στο πλάσμα και/ή τιμές ALT και AST 3,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και οι οποίοι ταυτοχρόνως εμφανίζουν τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 6 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για μείωση της δόσεως και η docetaxel δεν θα πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι απολύτως ενδεικνυόμενο.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-Fluorouracil για τη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου, η πιλοτική κλινική μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ALT και/ή AST > 1,5 × ULN σε συνδυασμό με αλκαλική φωσφατάση > 2,5 × ULN, και χολερυθρίνη > 1 × ULN. Για αυτούς τους ασθενείς, δεν μπορεί να συστηθεί μείωση της δόσης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το docetaxel εκτός εάν ενδείκνυται αυστηρώς.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική βλάβη που έλαβαν θεραπεία docetaxel σε συνδυασμό στις άλλες ενδείξεις.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας που έλαβαν θεραπεία docetaxel.

Νευρικό σύστημα

Η ανάπτυξη σοβαρής περιφερικής νευροτοξικότητας απαιτεί μείωση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Καρδιοτοξικότητα

Καρδιακή ανεπάρκεια έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν docetaxel σε συνδυασμό με trastuzumab, ιδιαίτερα μετά από χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη (doxorubicin ή epirubicin). Αυτή μπορεί να είναι μέτρια έως σοβαρή και έχει σχετιστεί με θάνατο (βλ. παράγραφο 4.8).

Όταν οι ασθενείς είναι υποψήφιοι για θεραπεία με docetaxel σε συνδυασμό με trastuzumab θα πρέπει να υποβάλλονται σε αρχική αξιολόγηση της καρδιάς. Η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται περαιτέρω κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. κάθε τρεις μήνες), προκειμένου να βοηθηθεί στην αναγνώριση των ασθενών που αναπτύσσουν καρδιακή δυσλειτουργία. Για περισσότερες λεπτομέρειες, ανατρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Έχει αναφερθεί κοιλιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας (ενίοτε θανατηφόρος) σε ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με άλλα σχήματα που περιλαμβάνουν δοξορουβικίνη, 5-φθοριουρακίλη και/ή κυκλοφωσφαμίδη (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνιστάται η καρδιολογική εκτίμηση κατά την έναρξη της αγωγής.

Οφθαλμικές διαταραχές

Κυστεοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας (Cystoid macular oedema, CMO) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν docetaxel. Ασθενείς με επηρεασμένη όραση θα πρέπει να υποβληθούν σε άμεση και πλήρη οφθαλμολογική εξέταση. Σε περίπτωση που διαγνωστεί CMO, η αγωγή με docetaxel θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

Δεύτερη πρωτοπαθής κακοήθεια

Έχουν αναφερθεί δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες όταν η docetaxel χορηγήθηκε σε συνδυασμό με αντικαρκινικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες. Οι δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (συμπεριλαμβανομένης της οξείας μυελοβλαστικής λευχαιμίας, του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και του μη Hodgkin λεμφώματος) μπορεί να εμφανιστούν αρκετούς μήνες ή χρόνια μετά τη θεραπεία που περιέχει docetaxel. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο όγκου λύσης

Το σύνδρομο λύσης όγκου έχει αναφερθεί με ντοσεταξέλη μετά τον πρώτο ή τον δεύτερο κύκλο (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο να εμφανίσουν σύνδρομο λύσης όγκου (π.χ. με νεφρική δυσλειτουργία, υπερουριχαιμία, ευμεγέθη όγκο, ταχεία εξέλιξη) πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται η διόρθωση της αφυδάτωσης και η θεραπεία των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Άλλες προειδοποιήσεις

Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας τόσο από τους άνδρες όσο και από τις γυναίκες και για τους άνδρες τουλάχιστον για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Η ταυτόχρονη χρήση docetaxel με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νεφπιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, και βορικοναζόλη) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιπρόσθετες προφυλάξεις ως προς τη χρήση σε συμπληρωματική θεραπεία καρκίνου του μαστού Επιπεπλεγμένη ουδετεροπενία

Σε ασθενείς οι οποίες παρουσιάζουν επιπεπλεγμένη ουδετεροπενία (παρατεταμένη ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία ή λοίμωξη) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η χρήση G-CSF και η μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Γαστρεντερικές αντιδράσεις

Συμπτώματα όπως πρώιμο κοιλιακό άλγος και ευαισθησία, πυρετός, διάρροια με ή χωρίς ουδετεροπενία μπορεί να είναι πρώιμες εκδηλώσεις σοβαρής τοξικότητας από το γαστρεντερικό και πρέπει να εκτιμώνται και να αντιμετωπίζονται άμεσα.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ)

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και κατά την περίοδο παρακολούθησης. Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με το σχήμα TAC για καρκίνο του μαστού με θετικούς λεμφαδένες, ο κίνδυνος ΣΚΑ έχει δειχθεί ότι είναι υψηλότερος κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την αγωγή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Ασθενείς με λεμφαδένες 4+

Επειδή το όφελος που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στην ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) και στη συνολική επιβίωση (OS), η θετική σχέση όφελους/κινδύνου για το TAC σε ασθενείς με λεμφαδένες 4+ δεν καταδείχθηκε πλήρως στην τελική ανάλυση (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι

Προφυλάξεις για χρήση στην επικουρική θεραπεία του καρκίνου του μαστού

Υπάρχουν περιρισμένα διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με τη χρήση της docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών.

Προφυλάξεις για χρήση σε ανθεκτικό στον ενουοχισμό καρκίνο του προστάτη

Σε μια μελέτη για καρκίνο του προστάτη, από τους 333 ασθενείς στους οποίους χορηγήτο docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, οι 209 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι και οι 68 ασθενείς ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών. Στους ασθενείς στους οποίους χορηγήτο η docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, η επίπτωση αλλοίωσης των νυχιών που σχετίζεται με τη θεραπεία εμφανίστηκε σε ποσοστό $\geq 10\%$ των ασθενών που ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι έναντι των νεότερων ασθενών. Η επίπτωση πυρετού, διάρροιας, ανορεξίας και περιφερικού οιδήματος που σχετίζεται με τη θεραπεία εμφανίστηκε σε ποσοστό $\geq 10\%$ των ασθενών που ήταν ηλικίας 75 ετών ή και μεγαλύτεροι έναντι εκείνων που ήταν ηλικίας μικρότερης των 65 ετών.

Προφυλάξεις για χρήση σε ορμονο-ευαίσθητο καρκίνο του προστάτη

Σε μία μελέτη για τον ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (STAMPEDE), από τους 545 ασθενείς στους οποίους χορηγήτο docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, οι 296 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι και οι 48 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών ή και μεγαλύτεροι. Περισσότεροι ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών στον σκέλος docetaxel ανέφεραν αντίδραση υπερευαισθησίας, ουδετεροπενία, αναιμία, κατακράτηση υγρών, δύσπνοια και μεταβολές των νυχιών σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Καμία από αυτές τις αυξήσεις σε συχνότητα δεν έφθασε το 10% της διαφοράς με τον σκέλος ελέγχου. Σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς, αναφέρθηκαν ουδετεροπενία, αναιμία, διάρροια, δύσπνοια και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης (τουλάχιστον 10% υψηλότερη).

Προφυλάξεις για χρήση σε αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Μεταξύ των 300 (221 ασθενείς από τη μελέτη φάσης III και 79 ασθενείς από τη μελέτη φάσης II) ασθενών υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil στη μελέτη για τον καρκίνο του στομάχου, 74 ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι και 4 ασθενείς ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Η επίπτωση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μεγαλύτερη στους ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους νεότερους. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών (όλοι οι βαθμοί): λήθαργος, στοματίτιδα, ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε ποσοστά $\geq 10\%$, υψηλότερα σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερους σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς. Ηλικιωμένοι ασθενείς υπό αγωγή με TCF θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 13% (w/w) αιθανόλη (οινόπνευμα) 95% v/v, δηλαδή έως και 932 mg αιθανόλης 95% v/v ανά φιαλίδιο διαλύτη, το οποίο ισοδυναμεί με 23 ml μπύρας ή 9,5 ml κρασιού.

Βλαβερό για εκείνα τα άτομα που πάσχουν από αλκοολισμό.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως είναι οι ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πιθανές επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ποσότητα του οινόπνευματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει τη δράση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι ο μεταβολισμός της docetaxel μπορεί να τροποποιηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών οι οποίες επάγουν, αναστέλλουν ή μεταβολίζονται (και επομένως μπορεί να προκαλέσουν ανταγωνιστική αναστολή του ενζύμου) από το κυτόχρωμα P450-3A όπως ciclosporine, ketoconazole και erythromycin. Κατά συνέπεια, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συγχορήγηση της docetaxel με τα προαναφερθέντα φαρμακευτικά προϊόντα, διότι υπάρχει πιθανότητα σημαντικής αλληλεπίδρασης.

Στην περίπτωση συνδυασμού με αναστολείς του CYP3A4, η εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων από την docetaxel μπορεί να αυξηθεί, ως αποτέλεσμα του μειωμένου μεταβολισμού. Εάν η ταυτόχρονη χρήση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 (π.χ., κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, και βορικοναζόλη) δεν μπορεί να αποφευχθεί, απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση και μία προσαρμογή της δοσολογίας της docetaxel μπορεί να είναι κατάλληλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη με 7 ασθενείς, η συγχορήγηση docetaxel με τον ισχυρό CYP3A4 αναστολέα κετοκοναζόλη οδηγεί σε μία σημαντική μείωση στην κάθαρση docetaxel κατά 49%.

Η φαρμακοκινητική της docetaxel σε παρουσία πρεδνιζόνης μελετήθηκε σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Η docetaxel μεταβολίζεται από το CYP3A4 ενώ η πρεδνιζόνη είναι γνωστό ότι επάγει το CYP3A4. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel.

Η docetaxel συνδέεται ισχυρώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (> 95%). Αν και η πιθανότητα *in vivo* αλληλεπίδρασης της docetaxel με ταυτόχρονα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν έχει διερευνηθεί επίσημα, *in vitro* μελέτες αλληλεπίδρασης της docetaxel με παράγοντες που συνδέονται ισχυρά με τις πρωτεΐνες, όπως erythromycine, diphenhydramine, propranolol, propafenone, phenytoin, salicylate, sulfamethoxazole και sodium valproate, δεν επηρέασαν την πρωτεϊνική σύνδεση της docetaxel. Επιπροσθέτως, η dexamethasone δεν επηρέασε την πρωτεϊνική σύνδεση της docetaxel. Η docetaxel δεν επηρέασε την πρωτεϊνική σύνδεση της διγλιτοξίνης.

Οι φαρμακοκινητικές της docetaxel, της doxorubicin και της κυκλοφωσφαμίδης δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση τους. Περιορισμένα δεδομένα από μια μη ελεγχόμενη μελέτη υποδεικνύουν μια αλληλεπίδραση μεταξύ της docetaxel και της carboplatin. Κατά τον συνδυασμό με docetaxel, η κάθαρση της carboplatin ήταν κατά 50% περίπου υψηλότερη συγκρινόμενη με τις τιμές που είχαν αναφερθεί κατά τη μονοθεραπεία με carboplatin.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν πληροφορίες από τη χρήση της docetaxel σε έγκυες γυναίκες. Σε αρουραίους και κουνέλια φάνηκε ότι η docetaxel είναι εμβρυοτοξική και μειώνει τη γονιμότητα στους αρουραίους. Όπως και άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα έτσι και η docetaxel μπορεί να προκαλέσει

βλάβες στο έμβρυο όταν χορηγηθεί σε εγκύους. Κατά συνέπεια, η docetaxel δεν πρέπει να χορηγείται στην περίοδο της εγκυμοσύνης εκτός εάν ενδείκνυται σαφώς.

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε ηλικία τεκνοποίησης και λαμβάνουν docetaxel πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες και να ειδοποιούν εγκαίρως τον ιατρό τους σε περίπτωση που αυτό συμβεί.

Θηλασμός

Η docetaxel είναι μία λιπόφιλη ουσία αλλά δεν είναι γνωστό κατά πόσο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο νεογνό, ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με docetaxel.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Πρέπει να χρησιμοποιείται μία αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Γονιμότητα

Σε μη κλινικές μελέτες, η docetaxel παρουσιάζει γονοτοξικότητα και μπορεί να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Επομένως, σε άνδρες που λαμβάνουν docetaxel συστήνεται να μην αποκτήσουν παιδιά κατά τη διάρκεια και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία και να συμβουλευτούν σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος πριν τη θεραπεία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η ποσότητα του οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Επομένως οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για την πιθανή επίπτωση της ποσότητας του αλκοόλ και τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων, και να λαμβάνουν συμβουλές ώστε να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα εάν εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας για όλες τις ενδείξεις

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν ότι είναι πιθανό ή δυνατό να συνδέονται με τη χορήγηση της docetaxel συλλέχθηκαν από:

- 1.312 και 121 ασθενείς που έλαβαν 100 mg/m² και 75 mg/m² docetaxel ως μονοθεραπεία, αντίστοιχα.
- 258 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin.
- 406 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin.
- 92 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με την docetaxel σε συνδυασμό με την trastuzumab.
- 255 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με capecitabine.
- 332 ασθενείς (TAX327) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη (παρουσιάζονται οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).
- 1276 ασθενείς (744 και 532 από την TAX 316 και την GEICAM 9805 αντίστοιχα) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (παρουσιάζονται οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).
- 300 ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα στομάχου (221 ασθενείς από τη μελέτη φάσης III και 79 ασθενείς από τη μελέτη φάσης II) που λάμβαναν docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (εμφανίστηκαν κλινικά σημαντικές σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες).

- 174 και 251 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (παρουσιάζονται οι κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).
- 545 ασθενείς (μελέτη STAMPEDE) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και ADT.

Αυτές οι αντιδράσεις περιγράφονται εφαρμόζοντας τα Κριτήρια Συνήθους Τοξικότητας του National Institute of Canada (NCI) (βαθμός 3 = G3, βαθμός 3-4 = G3/4, βαθμός 4 = G4), την ορολογία COSTART και MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις της docetaxel μόνο είναι: ουδετεροπενία [η οποία ήταν αντιστρεπτή και μη αθροιστική· Ο μέσος χρόνος για την πτώση στην ελάχιστη τιμή ήταν 7 ημέρες και η μέση διάρκεια της σοβαρής ουδετεροπενίας (< 500 ουδετερόφιλα/ mm^3) ήταν 7 ημέρες.], αναιμία, αλωπεκία, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, διάρροια και εξασθένηση. Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της docetaxel μπορεί να αυξηθεί όταν η docetaxel χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Για το συνδυασμό με την trastuzumab παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες (όλοι οι βαθμοί) που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 10\%$. Παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (40% έναντι 31%) και ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 4 (34% έναντι 23%) στο σκέλος του συνδυασμού με την trastuzumab συγκρινόμενο με την docetaxel ως μονοθεραπεία.

Για το συνδυασμό με capecitabine, παρουσιάζονται οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή ($\geq 5\%$) και αναφέρθηκαν σε μία δοκιμή φάσης III σε ασθενείς με καρκίνο μαστού στις οποίες είχε αποτύχει η θεραπεία με ανθρακυκλίνη (βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine).

Για το συνδυασμό με ADT και με πρεδνιζόνη ή με πρεδνιζολόνη (μελέτη STAMPEDE) παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των 6 κύκλων θεραπείας με docetaxel και έχουν τουλάχιστον 2% υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στο σκέλος θεραπείας με docetaxel συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου, χρησιμοποιώντας την CTCAE κλίμακα βαθμολόγησης.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται συχνά με docetaxel:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν γενικά εμφανιστεί λίγα λεπτά μετά την έναρξη της έγχυσης της docetaxel ενώ συνήθως ήταν ήπιες έως μέτριες. Τα συχνότερα αναφερθέντα συμπτώματα είναι έξαψη, εξάνθημα με ή χωρίς κνησμό, σφίξιμο στο στήθος, οσφυαλγία, δύσπνοια και πυρετός ή ρίγη. Οι σοβαρές αντιδράσεις χαρακτηρίστηκαν από υπόταση και/ή βρογχόσπασμο ή γενικευμένο εξάνθημα/ερύθημα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η εμφάνιση σοβαρής περιφερικής νευροτοξικότητας απαιτεί ελάττωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Ήπια έως μέτρια νευροαισθητικά σημεία που χαρακτηρίζονται από παραισθησία, δυσαισθησία ή άλγος συμπεριλαμβανομένου αισθήματος καύσου. Νευροκινητικά φαινόμενα που χαρακτηρίζονται κυρίως από αδυναμία.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Αναστρέψιμες δερματικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν και χαρακτηρίστηκαν γενικά ως ήπιες ή μέτριες. Αντιδράσεις χαρακτηριζόμενες από εξάνθημα στο οποίο συμπεριλαμβάνονται εντοπισμένα εξανθήματα κυρίως στα πόδια και στα χέρια (συμπεριλαμβανόμενου σοβαρού συνδρόμου στα χέρια και στα πόδια), όπως επίσης και στους βραχίονες, το πρόσωπο ή το θώρακα και συχνά συνοδεύονται από κνησμό. Γενικά τα εξανθήματα εμφανίζονται εντός μιας εβδομάδας από την έγχυση docetaxel. Λιγότερο συχνά αναφέρθηκαν σοβαρά συμπτώματα, όπως εξανθήματα ακολουθούμενα από απολέπιση, τα οποία σπανίως οδήγησαν σε προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της αγωγής με docetaxel (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Σοβαρές διαταραχές στα νύχια που χαρακτηρίζονται από υπόχρωση ή υπέρχρωση και ορισμένες φορές από άλγος και ονυχόλυση.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Οι αντιδράσεις της θέσης έγχυσης ήταν γενικά ήπιες και συμπεριέλαβαν υπέρχρωση, φλεγμονή, ερυθρότητα ή ξηρότητα του δέρματος, φλεβίτιδα ή εξαγγείωση και φλεβική εξοίδηση. Έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών συμπεριλαμβανομένων συμβαμάτων όπως περιφερικό οίδημα και λιγότερο συχνά υπεζωκοτική συλλογή, περικαρδιακή συλλογή, ασκίτης και αύξηση βάρους. Το περιφερικό οίδημα συνήθως αρχίζει από τα κάτω άκρα και μπορεί να γενικευθεί μαζί με αύξηση βάρους 3 κιλών ή παραπάνω. Η κατακράτηση υγρών είναι αθροιστική όσον αφορά τη συχνότητα και τη σοβαρότητα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για το TAXOTERE 100 mg/m² ως μονοθεραπεία

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοιμώξεις (G3/4: 5,7%, συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας και της πνευμονίας, θανατηφόρες στο 1,7% των περιπτώσεων) | Λοίμωξη σχετιζόμενη με G4 ουδετεροπενία (G3/4: 4,6%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G4: 76,4%), Αναιμία (G3/4: 8,9%), Εμπύρετη ουδετεροπενία | Θρομβοπενία (G4: 0,2%) | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Υπερευαισθησία (G3/4: 5,3%) | | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3: 4,1%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 4%), Δυσγευσία (σοβαρή: 0,07%) | | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 0,7%) | Καρδιακή ανεπάρκεια |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|---|-----------------------------------|
| Αγγειακές διαταραχές | | Υπόταση, Υπέρταση, Αιμορραγία | |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Δύσπνοια (σοβαρή: 2,7%) | | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Στοματίτιδα (G3/4: 5,3%), Διάρροια (G3/4: 4%), Ναυτία (G3/4: 4%), Έμετος (G3/4: 3%) | Δυσκοιλιότητα (σοβαρή: 0,2%), Κοιλιακό άλγος (σοβαρό: 1%), Αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα (σοβαρή: 0,3%) | Οισοφαγίτιδα (σοβαρή: 0,4%) |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Δερματικές αντιδράσεις (G3/4: 5,9%), Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 2,6%) | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία (σοβαρή: 1,4%) | Αρθραλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 6,5%), Εξασθένηση (σοβαρή: 11,2%), Άλγος | Αντιδράσεις της θέσης έγχυσης, Θωρακικό άλγος που δεν σχετίζεται με την καρδιά (σοβαρό: 0,4%) | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (< 5%), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (< 4%), G3/4 Αύξηση της AST (< 3%), G3/4 Αύξηση της ALT (< 2%) | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για το TAXOTERE 100 mg/m² ως μονοθεραπεία.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: Αιμορραγικά επεισόδια συνδεδεμένα με βαθμού 3/4 θρομβοπενία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Δεδομένα αναστρεψιμότητας είναι διαθέσιμα για το 35,3% των ασθενών που ανέπτυξαν νευροτοξικότητα μετά τη χορήγηση μονοθεραπείας docetaxel 100 mg/m². Αυτά τα περιστατικά αναστράφηκαν αυτομάτως εντός 3 μηνών.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ σπάνιες: μία περίπτωση αλωπεκίας η οποία δεν ήταν αναστρέψιμη στο τέλος της μελέτης. Το 73% των δερματικών αντιδράσεων ήταν αναστρέψιμες μέσα σε 21 ημέρες.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Η μέση αθροιστική δόση έως τη διακοπή της θεραπείας ήταν πάνω από 1000 mg/m² και ο μέσος χρόνος έως την αναστροφή της κατακράτησης υγρών ήταν 16,4 εβδομάδες (εύρος 0 έως 42 εβδομάδες). Η έναρξη μέτριας και σοβαρής κατακράτησης υγρών καθυστερεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προκαταρκτική αγωγή (μέση αθροιστική δόση: 818,9 mg/m²) σε σύγκριση με ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε προκαταρκτική αγωγή (μέση αθροιστική δόση: 489,7 mg/m²). Εντούτοις, έχει αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια των πρώτων κύκλων της θεραπείας.

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα για το TAXOTERE 75 mg/m² ως μονοθεραπεία

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοιμώξεις (G3/4: 5%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G4: 54,2%), Αναιμία (G3/4: 10,8%), Θρομβοπενία (G4: 1,7%) | Εμπύρετη ουδετεροπενία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (όχι σοβαρή) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 0,8%) | Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 2,5%) |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (όχι σοβαρή) |
| Αγγειακές διαταραχές | | Υπόταση |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 3,3%), Στοματίτιδα (G3/4: 1,7%), Έμετος (G3/4: 0,8%), Διάρροια (G3/4: 1,7%) | Δυσκοιλιότητα |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Δερματικές αντιδράσεις (G3/4: 0,8%) | Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,8%) |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Μυαλγία |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (σοβαρή: 12,4%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,8%), Άλγος | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (< 2%) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 7,8%) | | |
| Διαταραχές του | Ουδετεροπενία (G4: | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|---|---|
| αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | 91,7%), Αναιμία (G3/4: 9,4%), Εμπύρετη ουδετεροπενία, Θρομβοπενία (G4: 0,8%) | | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (G3/4: 1,2%) | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | | Ανορεξία | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3: 0,4%) | Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0,4%) | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Καρδιακή ανεπάρκεια, Αρρυθμία (όχι σοβαρή) | |
| Αγγειακές διαταραχές | | | Υπόταση |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 5%), Στοματίτιδα (G3/4: 7,8%), Διάρροια (G3/4: 6,2%), Έμετος (G3/4: 5%), Δυσκοιλιότητα | | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,4%), Δερματικές αντιδράσεις (όχι σοβαρές) | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Μυαλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (σοβαρή: 8,1%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 1,2%), Άλγος | Αντιδράσεις της θέσης έγχυσης | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (< 2,5%), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (< 2,5%) | G3/4 Αύξηση της AST (< 1%), G3/4 Αύξηση της ALT (< 1%) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με cisplatin

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 5,7%) | | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G4: 51,5%), Αναιμία (G3/4: 6,9%), Θρομβοπενία (G4: 0,5%) | Εμπύρετη ουδετεροπενία | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Υπερευαισθησία (G3/4: 2,5%) | | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3: 3,7%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 2%) | | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 0,7%) | Καρδιακή ανεπάρκεια |
| Αγγειακές διαταραχές | | Υπόταση (G3/4: 0,7%) | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 9,6%), Έμετος (G3/4: 7,6%), Διάρροια (G3/4: 6,4%), Στοματίτιδα (G3/4: 2%) | Δυσκοιλιότητα | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,7%), Δερματικές αντιδράσεις (G3/4: 0,2%) | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία (σοβαρή: 0,5%) | | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (σοβαρή: 9,9%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,7%), Πυρετός (G3/4: 1,2%) | Αντιδράσεις της θέσης έγχυσης, Άλγος | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (2,1%), G3/4 Αύξηση της ALT (1,3%) | G3/4 Αύξηση της AST (0,5%), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (0,3%) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για το TAXOTERE 100 mg/m² σε συνδυασμό με trastuzumab

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|-------------------------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 32%), Εμπύρετη ουδετεροπενία (συμπεριλαμβάνεται η ουδετεροπενία που σχετίζεται με τον πυρετό και τη χρήση αντιβιοτικών) ή ουδετεροπενική σηψαιμία | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Αϋπνία | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Παραισθησία, κεφαλαλγία, δυσγευσία, υπαισθησία | |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Δακρύρροια αυξημένη, επιπεφυκίτιδα | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Καρδιακή ανεπάρκεια |
| Αγγειακές διαταραχές | Λεμφοίδημα | |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Επίσταξη, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, ρινοφαρυγγίτιδα, δύσπνοια, βήχας, ρινόρροια | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, ερύθημα, εξάνθημα, διαταραχές των ονύχων | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία, αρθραλγία, άλγος στα άκρα, οστικός πόνος, οσφυαλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση, περιφερικό οίδημα, πυρετός, κόπωση, φλεγμονή βλεννογόνου, άλγος, νόσος ομοιάζουσα με γρίπη, θωρακικό άλγος, ρίγη | Λήθαργος |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Αύξηση σωματικού βάρους | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για το TAXOTERE 100 mg/m² σε συνδυασμό με trastuzumab.

Καρδιακές διαταραχές

Συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε στο 2,2% των ασθενών που έλαβαν docetaxel μαζί με trastuzumab συγκρινόμενη με 0% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε docetaxel ως μονοθεραπεία. Στο σκέλος της docetaxel μαζί με trastuzumab ποσοστό 64% έλαβαν προηγούμενος ανθρακυκλίνη ως συμπληρωματική θεραπεία σε σύγκριση με ποσοστό 55% στο σκέλος της docetaxel, ως μονοθεραπεία.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές: Η τοξικότητα του αίματος ήταν αυξημένη στις ασθενείς που έλαβαν trastuzumab και docetaxel συγκρινόμενη με την docetaxel ως μονοθεραπεία (32% ουδετεροπενία βαθμού 3/4 έναντι 22%, εφαρμόζοντας τα κριτήρια NCI-CTC). Αυτό είναι πιθανό να αποτελεί υποτίμηση της κατάστασης εφόσον η docetaxel μόνη της σε δόση 100 mg/m² είναι γνωστό ότι οδηγεί σε ουδετεροπενία στο 97% των ασθενών, 76% βαθμού 4, με βάση τις χαμηλότερες αιματολογικές εξετάσεις. Η συχνότητα εμπύρετης ουδετεροπενίας/ουδετεροπενικής σηψαιμίας επίσης αυξήθηκε σε

ασθενείς που έλαβαν Herceptin μαζί με docetaxel (23% έναντι 17% των ασθενών που έλαβαν docetaxel ως μονοθεραπεία).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με capecitabine

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | | Καντιντίαση του στόματος (G3/4: < 1%) |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 63%), Αναιμία (G3/4: 10%) | Θρομβοπενία (G3/4: 3%) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 1%), Μειωμένη όρεξη | Αφυδάτωση (G3/4: 2%) |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Δυσγευσία (G3/4: < 1%), Παραίσθησία (G3/4: < 1%) | Ζάλη, Κεφαλαλγία (G3/4: < 1%), Περιφερική νευροπάθεια |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Δακρύρροια αυξημένη | |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Φαρυγγολαρυγγικό άλγος (G3/4: 2%) | Δύσπνοια (G3/4: 1%), Βήχας (G3/4: < 1%), Επίσταξη (G3/4: < 1%) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Στοματίτιδα (G3/4: 18%), Διάρροια (G3/4: 14%), Ναυτία (G3/4: 6%), Έμετος (G3/4: 4%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 1%), Κοιλιακό άλγος (G3/4: 2%), Δυσπεψία | Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Ξηροστομία |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Σύνδρομο χεριού-ποδιού (G3/4: 24%), Αλωπεκία (G3/4: 6%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 2%) | Δερματίτιδα, Ερυθρηματώδες εξάνθημα (G3/4: < 1%), Δυσχρωματισμός ονύχων, Ονυχόλυση (G3/4: 1%) |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία (G3/4: 2%), Αρθραλγία (G3/4: 1%) | Άλγος στα άκρα (G3/4: < 1%), Οσφυαλγία (G3/4: 1%) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (G3/4: 3%), Πυρετός (G3/4: 1%), Κόπωση/αδυναμία (G3/4: 5%), Περιφερικό οίδημα (G3/4: 1%) | Λήθαργος, Άλγος |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | Μειωμένο σωματικό βάρος, G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (9%) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον μεταστατικό ανθεκτικό στον ενουχισμό καρκίνο του προστάτη για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με prednisone ή prednisolone

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|------------------------------------|-------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 3,3%) | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|---|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 32%), Αναιμία (G3/4: 4,9%) | Θρομβοπενία (G3/4: 0,6%), Εμπύρετη ουδετεροπενία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (G3/4: 0,6%) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 1,2%), Δυσγευσία (G3/4: 0%) | Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0%) |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Δακρύρροια αυξημένη (G3/4: 0,6%) |
| Καρδιακές διαταραχές | | Μείωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας της καρδιάς (G3/4: 0,3%) |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | | Επίσταξη (G3/4: 0%), Δύσπνοια (G3/4: 0,6%), Βήχας (G3/4: 0%) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 2,4%), Διάρροια (G3/4: 1,2%), Στοματίτιδα/Φαρυγγίτιδα (G3/4: 0,9%), Έμετος (G3/4: 1,2%) | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (όχι σοβαρές) | Αποφολιδωτικό εξάνθημα (G3/4: 0,3%) |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Αρθραλγία (G3/4: 0,3%), Μυαλγία (G3/4: 0,3%) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Κόπωση (G3/4: 3,9%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,6%) | |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον υψηλού κινδύνου τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με prednisona ή prednisolone και ADT (μελέτη STAMPEDE)

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|-------------------------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 12%), Αναιμία Εμπύρετη ουδετεροπενία (G3-4: 15%) | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (G3/4: 1%) |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος | | Διαβήτης (G3-4: 1%) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | | Ανορεξία |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Αϋπνία (G3: 1%) | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|---|
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (≥G3: 2%) ^a Κεφαλαλγία | Ζάλη |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Θολή όραση |
| Καρδιακές διαταραχές | | Υπόταση (G3: 0%) |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Δύσπνοια (G3: 1%) Βήχας (G3: 0%) Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (G3: 1%) | Φαρυγγίτιδα (G3: 0%) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Διάρροια (G3: 3%) Στοματίτιδα (G3: 0%) Δυσκοιλιότητα (G3: 0%) Ναυτία (G3: 1%) Δυσπεψία Κοιλιακός πόνος (G3: 0%) Μετεωρισμός | Έμετος (G3: 1%) |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία(G3: 3%) ^a Διαταραχές των ονύχων (G3: 1%) | Εξάνθημα |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Λήθαργος (G3-4: 2%) Γριπώδη συμπτώματα (G3: 0%) Εξασθένηση (G3: 0%) Κατακράτηση υγρών | Πυρετός (G3: 1%) Στοματική καντιντίαση Υπασβεσταιμία (G3: 0%) Υποφωσφαταιμία (G3-4: 1%) Υποκαλιαιμία (G3: 0%) |

^a Από τη μελέτη GETUG AFU15

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στην επικουρική θεραπεία με TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin και cyclophosphamide σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικούς λεμφαδένες (TAX 316) ή αρνητικούς λεμφαδένες (GEICAM 9805) - συγκεντρωτικά δεδομένα

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 2,4%), Ουδετεροπενική λοίμωξη (G3/4: 2,6%) | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|---|--|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Αναιμία (G3/4: 3%), Ουδετεροπενία (G3/4: 59,2%), Θρομβοπενία (G3/4: 1,6%), Εμπύρετη ουδετεροπενία (G3/4: NA) | | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (G3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 1,5%) | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Δυσγευσία (G3/4: 1,5%), Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: <0,1%) | Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0%) | Συγκοπή (G3/4: 0%) Νευροτοξικότητα (G3/4: 0%) Υπνηλία (G3/4: 0%) |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Επιπεφυκίτιδα (G3/4: <0,1%) | Αυξημένη δακρύρροια (G3/4: <0,1%), | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 0,2%), | |
| Αγγειακές διαταραχές | Εξάψεις (G3/4: 0,5%) | Υπόταση (G3/4: 0%) Φλεβίτιδα (G3/4: 0%), | Λεμφοίδημα (G3/4: 0%) |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | | Βήχας (G3/4: 0%) | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 5,0%), Στοματίτιδα (G3/4: 6,0%), Έμετος (G3/4: 4,2%), Διάρροια (G3/4: 3,4%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 0,5%) | Κοιλιακό άλγος (G3/4: 0,4%) | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (εμμένουσα: <3%), Διαταραχή του δέρματος (G3/4: 0,6%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 0,4%) | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία (G3/4: 0,7%), Αρθραλγία (G3/4: 0,2%) | | |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Αμηνόρροια (G3/4: NA) | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|--|--|-----------------------------------|
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (G3/4: 10,0%), Πυρετός (G3/4: NA), Περιφερικό οίδημα (G3/4: 0,2%) | | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | Αύξηση σωματικού βάρους (G3/4: 0%) Μείωση σωματικού βάρους (G3/4: 0,2%) | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στην επικουρική θεραπεία με TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin και cyclophosphamide σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικούς λεμφαδένες (TAX 316) ή αρνητικούς λεμφαδένες (GEICAM 9805)

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Στη μελέτη TAX316 η περιφερική αισθητική νευροπάθεια εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 84 ασθενείς (11,3%) στο σκέλος TAC και σε 15 ασθενείς (2 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών), παρατηρήθηκε ότι η περιφερική αισθητική νευροπάθεια συνεχιζόταν σε 10 ασθενείς (1,3%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,3%) στο σκέλος FAC.

Στη μελέτη GEICAM 9805, η περιφερική αισθητική νευροπάθεια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 10 ασθενείς (1,9%) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η περιφερική αισθητική νευροπάθεια συνεχιζόταν σε 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Καρδιακές διαταραχές

Στη μελέτη TAX316, 26 ασθενείς (3,5%) στο σκέλος TAC και 17 ασθενείς (2,3%) στο σκέλος FAC εμφάνισαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Όλες εκτός από μια ασθενή σε κάθε σκέλος της θεραπείας διαγνώστηκαν με ΣΚΑ σε περισσότερο από 30 ημέρες από την περίοδο της αγωγής. Δύο ασθενείς στο σκέλος TAC και 4 ασθενείς στο σκέλος FAC απεβίωσαν λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Στη μελέτη GEICAM 9805, 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος FAC ανέπτυξαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατά την περίοδο παρακολούθησης. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), καμία ασθενής στο σκέλος TAC δεν είχε ΣΚΑ και 1 ασθενής στο σκέλος TAC απεβίωσε λόγω διατατικής μυοκαρδιοπάθειας και παρατηρήθηκε ότι η ΣΚΑ συνεχιζόταν σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Στη μελέτη TAX316, αλωπεκία που επέμεινε στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας παρατηρήθηκε σε 687 από τους 744 ασθενείς (92,3%) σε TAC και σε 645 από τους 736 ασθενείς (87,6%) σε FAC.

Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) η αλωπεκία παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 29 ασθενείς TAC (3,9%) και 16 ασθενείς FAC (2,2%). Στη μελέτη GEICAM 9805 αλωπεκία που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 49 ασθενείς (9,2%) στο σκέλος TAC και σε 35 ασθενείς (6,7%) στο σκέλος FAC. Η αλωπεκία που σχετιζόταν με το φάρμακο της μελέτης ξεκίνησε ή επιδεινώθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης σε 42 ασθενείς (7,9%) στο σκέλος TAC και σε 30 ασθενείς (5,8%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η αλωπεκία συνεχιζόταν σε 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Στη μελέτη TAX316 αμηνόρροια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 202 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (27,2%) και 125 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (17,0%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι η αμηνόρροια συνεχιζόταν σε 121 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (16,3%) και σε 86 ασθενείς στο σκέλος FAC (11,7%).

Στη μελέτη GEICAM 9805 αμηνόρροια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 18 ασθενείς (3,4 %) στο σκέλος TAC και σε 5 ασθενείς (1,0 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η αμηνόρροια συνεχιζόταν σε 7 ασθενείς (1,3%) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος FAC.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Στη μελέτη TAX316 περιφερικό οίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας παρατηρήθηκε σε 119 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (16,0%) και 23 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (3,1%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών), το περιφερικό οίδημα συνεχιζόταν σε 19 ασθενείς στο σκέλος TAC (2,6%) και σε 4 ασθενείς στο σκέλος FAC (0,5%).

Στη μελέτη TAX316 λεμφοίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 11 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (1,5%) και 1 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (0,1%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι το λεμφοίδημα συνεχιζόταν σε 6 ασθενείς στο σκέλος TAC (0,8%) και σε 1 ασθενή στο σκέλος FAC (0,1%).

Στη μελέτη TAX316 εξασθένηση που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 236 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (31,7%) και 180 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (24,5%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι η εξασθένηση συνεχιζόταν σε 29 ασθενείς στο σκέλος TAC (3,9%) και σε 16 ασθενείς στο σκέλος FAC (2,2%).

Στη μελέτη GEICAM 9805 περιφερικό οίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), καμία ασθενής (0%) στο σκέλος TAC δεν είχε περιφερικό οίδημα και παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC. Το λεμφοίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 5 ασθενείς (0,9%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, παρατηρήθηκε ότι το λεμφοίδημα συνεχιζόταν σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Η εξασθένηση που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 12 ασθενείς (2,3 %) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, παρατηρήθηκε ότι η εξασθένηση συνεχιζόταν σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος FAC.

Οξεία λευχαιμία/Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης στη μελέτη TAX316, οξεία λευχαιμία αναφέρθηκε σε 3 από τις 744 ασθενείς (0,4%) σε TAC και σε 1 από τις 736 ασθενείς (0,1%) σε FAC. Μία ασθενής στο σκέλος TAC (0,1%) και 1 ασθενής στο σκέλος FAC (0,1%) απεβίωσαν λόγω AML κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών). Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο αναφέρθηκε σε 2 από τις 744 ασθενείς (0,3%) σε TAC και σε 1 από τις 736 ασθενείς (0,1%) σε FAC.

Μετά από περίοδο παρακολούθησης 10 ετών της μελέτης GEICAM 9805, οξεία λευχαιμία παρουσιάστηκε σε 1 από τις 532 (0,2%) ασθενείς στο σκέλος TAC. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά σε

ασθενείς στο σκέλος FAC. Δεν διαγνώστηκε καμία ασθενής με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σε καμία από τις ομάδες θεραπείας.

Επιπλοκές της ουδετεροπενίας

Ο πίνακας που δίνεται πιο κάτω καταδεικνύει ότι η επίπτωση της ουδετεροπενίας βαθμού 4, της εμπύρετης ουδετεροπενίας και της ουδετεροπενικής λοίμωξης ήταν μειωμένη σε ασθενείς που λάμβαναν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF αφού κατέστη υποχρεωτική στο σκέλος TAC - μελέτη GEICAM.

Ουδετεροπενικές επιπλοκές σε ασθενείς που λάμβαναν TAC με ή χωρίς πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (GEICAM 9805)

| | Χωρίς πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (n = 111) n (%) | Με πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (n = 421) n (%) |
|-------------------------------------|---|--|
| Ουδετεροπενία (Βαθμού 4) | 104 (93,7) | 135 (32,1) |
| Εμπύρετη ουδετεροπενία | 28 (25,2) | 23 (5,5) |
| Ουδετεροπενική λοίμωξη | 14 (12,6) | 21 (5,0) |
| Ουδετεροπενική λοίμωξη (Βαθμού 3-4) | 2 (1,8) | 5 (1,2) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο αδενοκαρκίνωμα στομάχου για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|---|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Ουδετεροπενική λοίμωξη, Λοίμωξη (G3/4: 11,7%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Αναιμία (G3/4: 20,9%), Ουδετεροπενία (G3/4: 83,2%), Θρομβοπενία (G3/4: 8,8%), Εμπύρετη ουδετεροπενία | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Υπερευαισθησία (G3/4: 1,7%) | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 11,7%) | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 8,7%) | Ζάλη (G3/4: 2,3%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 1,3%) |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Δακρύρροια αυξημένη (G3/4: 0%) |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (G3/4: 0%) |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 1,0%) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Διάρροια (G3/4: 19,7%), Ναυτία (G3/4: 16%), Στοματίτιδα (G3/4: 23,7%), Έμετος (G3/4: 14,3%) | Δυσκοιλιότητα (G3/4: 1,0%), Γαστρεντερικό άλγος (G3/4: 1,0%), Οισοφαγίτιδα/δυσφαγία/οδονοφαγία (G3/4: 0,7%) |
| Διαταραχές του δέρματος και | Αλωπεκία (G3/4: 4,0%) | Εξάνθημα κνησινώδες (G3/4: |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|--|---|
| του υποδόριου ιστού | | 0,7%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 0,7%), Δερματική απολέπιση (G3/4: 0%) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Λήθαργος (G3/4: 19,0%), Πυρετός (G3/4: 2,3%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή/απειλητική για τη ζωή: 1%) | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο αδενοκαρκίνωμα στομάχου για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε 17,2% και 13,5% των ασθενών αντίστοιχα, ανεξάρτητα από τη χρήση G-CSF. Το G-CSF χρησιμοποιήθηκε για δευτερογενή πρόληψη σε 19,3% των ασθενών (10,7% των κύκλων). Εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε 12,1% και 3,4% των ασθενών αντίστοιχα όταν οι ασθενείς έλαβαν προληπτικά G-CSF, σε 15,6% και 12,9% των ασθενών χωρίς προληπτική χρήση G-CSF (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-φθοριοουρακίλη

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|---|-------------------------------|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 6,3%), Ουδετεροπενική λοίμωξη | | |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) | | Καρκινικό άλγος (G3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G 3/4: 76,3%), Αναμία (G 3/4: 9,2%), Θρομβοπενία (G 3/4: 5,2%) | Εμπύρετη ουδετεροπενία | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (όχι σοβαρή) | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 0,6%) | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Δυσγευσία/Παροσμία, Περιφερική αισθητική | Ζάλη | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|---|-----------------------------------|
| | νευροπάθεια (G 3/4: 0,6%) | | |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Αυξημένη δακρύρροια, Επιπεφυκίτιδα | |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Ισχαιμία του μυοκαρδίου (G3/4: 1,7%) | Αρρυθμία (G3/4: 0,6%) |
| Αγγειακές διαταραχές | | Φλεβική διαταραχή (G3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G 3/4: 0,6%), Στοματίτιδα (G 3/4: 4,0%), Διάρροια (G 3/4: 2,9%), Έμετος (G 3/4: 0,6%) | Δυσκοιλιότητα, Οισοφαγίτιδα / δυσφαγία / οδυνοφαγία (G 3/4: 0,6%), Κοιλιακό άλγος, Δυσπεψία, Αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα (G 3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (G 3/4: 10,9%) | Κνησμώδες εξάνθημα, Ξηροδερμία, Απολέπιση (G 3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Μυαλγία (G 3/4: 0,6%) | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Λήθαργος, Πυρεξία (G 3/4: 0,6%), Κατακράτηση υγρών, Οίδημα | | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | Αύξηση σωματικού βάρους | |

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 3,6%) | Ουδετεροπενική λοίμωξη | |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) | | Καρκινικό άλγος (G3/4: 1,2%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 83,5%), Αναιμία (G3/4: 12,4%), Θρομβοπενία (G3/4: | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|-----------------------------------|
| | 4,0%), Εμπύρετη ουδετεροπενία | | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | | Υπερευαισθησία |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 12,0%) | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Δυσγευσία/Παροσμία (G3/4: 0,4%), Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 1,2%) | Ζάλη (G3/4: 2,0%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0,4%) | |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Αυξημένη δακρύρροια | Επιπεφυκίτιδα |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (G3/4: 1,2%) | | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 2,0%) | Ισχαιμία του μυοκαρδίου |
| Αγγειακές διαταραχές | | | Φλεβική διαταραχή |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 13,9%), Στοματίτιδα (G3/4: 20,7%), Έμετος (G3/4: 8,4%), Διάρροια (G3/4: 6,8%), Οισοφαγίτιδα / δυσφαγία / οδυνοφαγία (G3/4: 12,0%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 0,4%) | Δυσπεψία (G3/4: 0,8%), Γαστρεντερικό άλγος (G3/4: 1,2%), Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (G3/4: 0,4%) | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (G3/4: 4,0%), Κνησμώδες εξάνθημα | Ξηροδερμία, Απολέπιση | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Μυαλγία (G3/4: 0,4%) | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Λήθαργος (G3/4: 4,0%), Πυρεξία (G3/4: 3,6%), Κατακράτηση υγρών (G3/4: 1,2%), Οίδημα (G3/4: 1,2%) | | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Μείωση σωματικού βάρους | | Αύξηση σωματικού βάρους |

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

*Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)
Έχουν αναφερθεί δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (συχρότητα μη γνωστές), συμπεριλαμβανομένου*

του μη Hodgkin λεμφώματος σε σχέση με docetaxel όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες αντικαρκινικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες. Έχουν αναφερθεί οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (συχνότητα όχι συχνές) σε πιλοτικές κλινικές μελέτες σε καρκίνο του μαστού με σχήμα TAC.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Αναφέρθηκαν καταστολή του μυελού των οστών καθώς και άλλες αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Έχει αναφερθεί διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC), συχνά σε συνδυασμό με σηψαιμία ή πολυοργανική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν αναφερθεί ορισμένα περιστατικά αναφυλακτικής καταπληξίας, μερικές φορές θανατηφόρα. Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συχνότητα μη γνωστή) με τη docetaxel σε ασθενείς οι οποίοι είχαν εμφανίσει προηγουμένως αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην πακλιταξέλη.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Κατά τη χορήγηση docetaxel σπάνια έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις σπασμών ή παροδικής απώλειας της συνείδησης. Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται μερικές φορές κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Οφθαλμικές διαταραχές

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παροδικών διαταραχών της όρασης (λάμπεις, σκότωμα) οι οποίες κατά κανόνα εμφανίστηκαν κατά την έγχυση του φαρμακευτικού προϊόντος και σε συνδυασμό με αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Αυτές ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της έγχυσης. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις δακρύρροιας με ή χωρίς επιπεφυκίτιδα καθώς και περιπτώσεις απόφραξης του δακρυϊκού πόρου έχοντας ως επακόλουθο την εμφάνιση υπερβολικών δακρύων. Περιπτώσεις κυστεοειδούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας (CMO) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν docetaxel.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ωτοτοξικότητας, έκπτωσης της ακουστικής οξύτητας και/ή απώλεια ακοής.

Καρδιακές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου. Έχει αναφερθεί κοιλιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας (συχνότητα μη γνωστή), ενίοτε θανατηφόρος, σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με docetaxel σε συνδυασμό με άλλα σχήματα που περιλαμβάνουν δοξορουβικίνη, 5-φθοριουρακίλη και/ή κυκλοφωσφαμίδη.

Αγγειακές διαταραχές

Σπάνια έχουν αναφερθεί φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και περιπτώσεις διαμέσου πνευμονίας/πνευμονίτιδας, διαμέσου πνευμονοπάθειας, πνευμονικής ίνωσης και αναπνευστικής ανεπάρκειας μερικές φορές θανατηφόρες έχουν αναφερθεί σπανίως. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονίτιδας από ακτινοβολία σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα ακτινοθεραπεία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις εντεροκολίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της κολίτιδας, ισχαιμικής κολίτιδας και ουδετεροπενικής εντεροκολίτιδας, με πιθανή θανατηφόρο έκβαση (συχνότητα μη γνωστή).

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά αφυδάτωσης ως συνέπεια γαστρεντερικών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένης της εντεροκολίτιδας και της διάρρηξης του γαστρεντερικού σωλήνα.

Σπάνια αναφέρθηκαν περιπτώσεις ειλεού και εντερικής απόφραξης.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατίτιδας, μερικές φορές θανατηφόρες κατ' αρχήν σε ασθενείς με προϋπάρχουσες διαταραχές του ήπατος.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Περιπτώσεις δερματικού ερυθματώδους λύκου, φυσαλιδωδών ρήξεων όπως πολύμορφο ερύθημα, και σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TNT) και Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) έχουν αναφερθεί με docetaxel. Μεταβολές ομοιάζουσες με σκληρόδερμα, των οποίων συνήθως προηγούνταν το περιφερικό λεμφοίδημα έχουν αναφερθεί με την docetaxel. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μόνιμης αλωπεκίας (συχνότητα μη γνωστή).

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Νεφρική δυσλειτουργία και νεφρική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί. Σε περίπου 20% αυτών των περιπτώσεων δεν υπήρχαν παράγοντες κινδύνου για οξεία νεφρική ανεπάρκεια όπως συγχρόνηση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων και γαστρεντερικών διαταραχών.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Σπάνια έχουν αναφερθεί φαινόμενα από αναμνηστική ακτινοβολία. Έχει παρατηρηθεί αναμνηστική αντίδραση στη θέση ένεσης σε σημείο προηγούμενης εξαγγείωσης (επανεμφάνιση δερματικής αντίδρασης στο σημείο μιας προηγούμενης εξαγγείωσης μετά τη χορήγηση docetaxel σε διαφορετική θέση) (συχνότητα μη γνωστή).

Η κατακράτηση υγρών δεν συνοδεύτηκε από οξεία περιστατικά oligουρίας ή υπότασης. Αφυδάτωση και πνευμονικό οίδημα σπάνια αναφέρθηκαν.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπονατριάμιας, που σχετίζονται κυρίως με αφυδάτωση, έμετο και πνευμονία. Έχουν παρατηρηθεί υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαμία και υπασβεστιαμία, συνήθως σε συνδυασμό με γαστρεντερικές διαταραχές και ιδιαίτερα με διάρροια. Έχει αναφερθεί σύνδρομο λύσης όγκου, δυνητικά θανατηφόρο (μη γνωστή συχνότητα).

Μυοσκελετική διαταραχή

Μυοσίτιδα έχει αναφερθεί με docetaxel (μη γνωστή συχνότητα).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπήρξαν κάποιες αναφορές υπερδοσολογίας. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για τη λήψη υπερβολικής δόσης docetaxel. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να νοσηλεύεται σε ειδική μονάδα κάτω από στενή παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, μπορεί να αναμένεται επίταση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι κύριες αναμενόμενες επιπλοκές υπερδοσολογίας συνίστανται σε καταστολή του μυελού των οστών, περιφερική νευροτοξικότητα και βλεννογονίτιδα. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπευτικώς G-CSF το συντομότερο δυνατό αφού γίνει αντιληπτή η υπερδοσολογία. Άλλα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα θα πρέπει να λαμβάνονται, όπως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ταξάνες, κωδικός ATC: L01CD 02

Μηχανισμός δράσης

Η docetaxel είναι αντνεοπλασματικός παράγοντας που δρα προάγοντας τη συνάθροιση της τουμπουλίνης σε σταθερούς μικροσωληνίσκους και αναστέλλει την αποδόμησή τους, προκαλώντας σημαντική ελάττωση της ελεύθερης τουμπουλίνης. Η σύνδεση της docetaxel στους μικροσωληνίσκους δεν μεταβάλλει τον αριθμό των πρωτονηματίων.

Έχει δειχθεί *in vitro* ότι η docetaxel διαρρηγνύει το μικροσωληναριακό δίκτυο των κυττάρων το οποίο είναι απαραίτητο για ζωτικές μιτωτικές και διάμεσης φάσης κυτταρικές λειτουργίες.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η docetaxel έδειξε *in vitro* κυτταροτοξική δράση σε κυτταρικές σειρές προερχόμενες από διάφορους όγκους ποντικών ή ανθρώπου, καθώς επίσης και σε προσφάτως αφαιρεθέντες ανθρώπινους όγκους σε κλωνογενείς δοκιμασίες. Η docetaxel επιτυγχάνει υψηλές ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις με μακρό χρόνο παραμονής στο κύτταρο. Επιπροσθέτως, η docetaxel βρέθηκε ότι είναι δραστική σε μερικές, αλλά όχι σε όλες τις κυτταρικές σειρές, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αυξημένη έκφραση της p-γλυκοπρωτεΐνης ελεγχόμενης από το γονίδιο που ευθύνεται για την ανάπτυξη πολλαπλής αντίστασης σε φάρμακα (multidrug resistance). *In vivo*, η δράση της docetaxel είναι ανεξάρτητη από το θεραπευτικό σχήμα και έχει ευρύ φάσμα αντνεοπλασματικής δράσης σε προχωρημένα μοσχεύματα όγκων ποντικών ή ανθρώπων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Καρκίνος του μαστού

TAXOTERE σε συνδυασμό με *doxorubicin* και *κυκλοφωσφαμίδη*: συμπληρωματική θεραπεία

Ασθενείς με εγχειρίσιμο και θετικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού (TAX 316)

Τα δεδομένα από μια πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη υποστηρίζουν τη χρήση της docetaxel ως συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με εγχειρίσιμο και θετικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού και KPS \geq 80%, ηλικίας 18-70 ετών. Μετά τη στρωματοποίηση βάσει του αριθμού των θετικών λεμφαδένων (1-3, 4+), 1491 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 75 mg/m² docetaxel μία ώρα μετά από τη χορήγηση 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (σκέλος TAC) ή 50 mg/m² doxorubicin ακολουθούμενο από 500 mg/m² fluorouracil και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (σκέλος FAC). Και τα δύο σχήματα χορηγήθηκαν εφάπαξ κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. Η docetaxel χορηγήθηκε με έγχυση, διάρκειας μίας ώρας, ενώ όλα τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως ως δόση εφόδου κατά την 1η ημέρα. Το G-CSF χορηγήθηκε ως δευτερεύουσα πρόληψη σε ασθενείς που παρουσίασαν επιπεπλεγμένη ουδετεροπενία (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή λοίμωξη). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος TAC έλαβαν αντιβιοτική προφυλακτική θεραπεία με ciprofloxacin 500 mg, από του στόματος, δύο φορές ημερησίως για 10 ημέρες, αρχίζοντας από την 5η ημέρα του κάθε κύκλου ή αντίστοιχο αντιβιοτικό. Και στα δύο σκέλη, μετά από τον τελευταίο κύκλο χημειοθεραπείας, οι ασθενείς που είχαν θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων ή/και προγεστερόνης έλαβαν 20 mg ταμοξιφένης ημερησίως για 5 χρόνια. Η συμπληρωματική θεραπεία ακτινοβολίας περιγράφηκε σύμφωνα με τις επίκαιρες κατευθυντήριες οδηγίες των συμμετεχόντων ιδρυμάτων και εφαρμόστηκε σε 69% των ασθενών που έλαβαν TAC και σε 72% των ασθενών που έλαβαν FAC.

Πραγματοποιήθηκαν δύο ενδιάμεσες αναλύσεις και μια τελική ανάλυση. Η πρώτη ενδιάμεση ανάλυση σχεδιάστηκε 3 χρόνια μετά την ημερομηνία κατά την οποία είχε γίνει η στρατολόγηση των μισών ασθενών στη μελέτη. Η δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση έγινε αφότου είχαν καταγραφεί συνολικά 400 συμβάντα DFS, τα οποία οδήγησαν σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 55 μηνών. Η τελική ανάλυση

έγινε όταν όλες οι ασθενείς έφτασαν την επίσκεψη παρακολούθησης των 10 ετών (εκτός εάν είχαν κάποιο συμβάν DFS ή προηγουμένως ήταν αδύνατη η παρακολούθησή τους). Η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) ήταν το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και η Συνολική επιβίωση (OS) ήταν το δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Μια τελική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με μια πραγματική διάμεση παρακολούθηση 96 μηνών. Αποδείχθηκε σημαντικά μεγαλύτερη, ελεύθερη νόσου, επιβίωση στο σκέλος TAC σε σύγκριση με το σκέλος FAC. Η συχνότητα υποτροπών στα 10 χρόνια μειώθηκε στους ασθενείς που έλαβαν το TAC έναντι εκείνων που έλαβαν το FAC (39% έναντι 45%, αντίστοιχα), ήτοι απόλυτη μείωση του κινδύνου σε ποσοστό 6% ($p = 0,0043$). Επίσης η συνολική επιβίωση στα 10 χρόνια αυξήθηκε σημαντικά με το TAC σε σύγκριση με το FAC (76% έναντι 69%, αντίστοιχα), ήτοι απόλυτη μείωση του κινδύνου θανάτου σε ποσοστό 7% ($p = 0,002$). Επειδή το όφελος που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στη DFS και στη OS, η θετική αναλογία οφέλους/κινδύνου για το TAC σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν καταδείχθηκε πλήρως στην τελική ανάλυση.

Συνολικά, τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν θετική αναλογία οφέλους κινδύνου για το TAC συγκριτικά με το FAC.

Αναλύθηκαν οι υποπληθυσμοί των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με το TAC σύμφωνα με τους προοπτικά καθορισμένους κύριους προγνωστικούς παράγοντες:

| Υποπληθυσμός ασθενών | Αριθμός ασθενών | Επιβίωση ελεύθερη νόσου | | | Συνολική επιβίωση | | |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------------|-----------|--------|--------------------|-----------|--------|
| | | Αναλογία κινδύνου* | 95% CI | p = | Αναλογία κινδύνου* | 95% CI | p = |
| Αριθμός θετικών λεμφαδένων | | | | | | | |
| Συνολικά | 745 | 0,80 | 0,68-0,93 | 0,0043 | 0,74 | 0,61-0,90 | 0,0020 |
| 1-3 | 467 | 0,72 | 0,58-0,91 | 0,0047 | 0,62 | 0,46-0,82 | 0,0008 |
| 4+ | 278 | 0,87 | 0,70-1,09 | 0,2290 | 0,87 | 0,67-1,12 | 0,2746 |

*Αναλογία κινδύνου μικρότερη από 1 δεικνύει ότι το TAC συνδέεται με μεγαλύτερη επιβίωση, ελεύθερη νόσου και συνολική επιβίωση έναντι του FAC

Ασθενείς με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία (GEICAM 9805)

Τα δεδομένα από μία πολυκεντρική ανοικτή τυχαιοποιημένη μελέτη υποστηρίζουν τη χρήση του TAXOTERE για τη συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία.

1060 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε 75 mg/m² TAXOTERE χορηγούμενα 1 ώρα μετά από 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (539 ασθενείς στο σκέλος TAC) είτε 50 mg/m² doxorubicin ακολουθούμενα από 500 mg/m² fluorouracil και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (521 ασθενείς στο σκέλος FAC), ως συμπληρωματική θεραπεία των ασθενών με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής σύμφωνα με τα κριτήρια St. Gallen του 1998 (μέγεθος όγκου >2 εκατοστά ή/και ER και PR αρνητικό ή/και υψηλό ιστολογικό/πυρηνικό βαθμό κακοήθειας (βαθμού 2 έως 3) ή/και ηλικία <35 ετών). Αμφότερα τα σχήματα χορηγούνταν μία φορά κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. Το TAXOTERE χορηγείτο ως έγχυση διάρκειας μίας ώρας, ενώ όλα τα υπόλοιπα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνταν ενδοφλεβίως κατά την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες. Η πρωτογενής προφύλαξη με G-CSF κατέστη υποχρεωτική στο σκέλος TAC μετά την τυχαιοποίηση 230 ασθενών. Η επίπτωση ουδετεροπενίας βαθμού 4, εμπύρετης ουδετεροπενίας και ουδετεροπενικής λοίμωξης ήταν μειωμένη σε ασθενείς που έλαβαν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (βλ. παράγραφο 4.8). Σε αμφότερα τα σκέλη, μετά τον τελευταίο κύκλο της χημειοθεραπείας, οι ασθενείς με ER+ ή/και PgR+ όγκους λάμβαναν 20 mg ταμοξιφένης μία φορά την ημέρα για έως και 5 έτη. Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των συμμετεχόντων ιδρυμάτων και εφαρμόστηκε σε 57,3% των ασθενών που έλαβαν TAC και σε 51,2% των ασθενών που έλαβαν FAC.

Μία αρχική ανάλυση και μία επικαιροποιημένη ανάλυση διεξήχθησαν. Η αρχική ανάλυση έγινε όταν

όλοι οι ασθενείς είχαν περίοδο παρακολούθησης μεγαλύτερη των 5 ετών (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 77 μηνών). Η επικαιροποιημένη ανάλυση διενεργήθηκε όταν όλοι οι ασθενείς έφτασαν την επίσκεψη παρακολούθησης των 10 ετών (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών) (εκτός εάν είχαν κάποιο συμβάν DFS ή προηγουμένως ήταν αδύνατη η παρακολούθησή τους). Η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) ήταν το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και η συνολική επιβίωση (OS) ήταν το δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση για το σκέλος TAC σε σύγκριση με το σκέλος FAC. Οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 32% του κινδύνου υποτροπής σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), $p = 0,01$). Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 10 ετών και 5 μηνών, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 16,5% του κινδύνου υποτροπής σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), $p=0,1646$). Τα δεδομένα από την επιβίωση ελεύθερη νόσου δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά αλλά εξακολουθούσαν να συνδέονται με θετική τάση προς όφελος του TAC.

Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών η συνολική επιβίωση (OS) ήταν επίσης μεγαλύτερη στο σκέλος TAC με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC να εμφανίζουν μείωση κατά 24% του κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με το σκέλος FAC (αναλογία κινδύνου = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, $p = 0,29$). Ωστόσο, η κατανομή της OS δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των 2 ομάδων.

Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 10 ετών και 5 μηνών, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 9% του κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Το ποσοστό επιβίωσης ήταν 93,7% στο σκέλος TAC και 91,4% στο σκέλος FAC, στο χρονικό σημείο των 8 ετών παρακολούθησης, και 91,3% στο σκέλος TAC και 89% στο σκέλος FAC, στο χρονικό σημείο των 10 ετών παρακολούθησης.

Η θετική αναλογία οφέλους κινδύνου παραμένει αμετάβλητη για το TAC σε σύγκριση με το FAC.

Αναλύθηκαν υποσύνολα ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με TAC σύμφωνα με τους προοπτικά καθορισμένους μείζονες προγνωστικούς παράγοντες στην αρχική ανάλυση (στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών) (βλ. πίνακα πιο κάτω):

Αναλύσεις Υποσυνόλων - Μελέτη Συμπληρωματικής Θεραπείας σε Ασθενείς με Καρκίνο του Μαστού και Αρνητικούς Λεμφαδένες (Ανάλυση Πρόθεσης-προς-Θεραπεία)

| Υποσύνολο ασθενών | Αριθμός ασθενών στην ομάδα TAC | Ελεύθερη Νόσου Επιβίωση | |
|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-----------|
| | | Αναλογία κινδύνου* | 95% CI |
| Σύνολο | 539 | 0,68 | 0,49-0,93 |
| Ηλικιακή κατηγορία 1 | | | |
| <50 ετών | 260 | 0,67 | 0,43-1,05 |
| ≥50 ετών | 279 | 0,67 | 0,43-1,05 |
| Ηλικιακή κατηγορία 2 | | | |
| <35 ετών | 42 | 0,31 | 0,11-0,89 |
| ≥35 ετών | 497 | 0,73 | 0,52-1,01 |
| Κατάσταση ορμονικών υποδοχέων | | | |
| Αρνητική | 195 | 0,7 | 0,45-1,1 |
| Θετική | 344 | 0,62 | 0,4-0,97 |
| Μέγεθος όγκου | | | |
| ≤2 εκατοστά | 285 | 0,69 | 0,43-1,1 |
| >2 εκατοστά | 254 | 0,68 | 0,45-1,04 |
| Ιστολογικός βαθμός | | | |
| Βαθμός 1 (περιλαμβάνει | 64 | 0,79 | 0,24-2,6 |

| | | | |
|-----------------------------------|-----|------|-----------|
| μη αξιολογήσιμο βαθμό) | | | |
| Βαθμός 2 | 216 | 0,77 | 0,46-1,3 |
| Βαθμός 3 | 259 | 0,59 | 0,39-0,9 |
| Κατάσταση εμμηνόπαυσης | | | |
| Προεμμηνοπαυσιακή | 285 | 0,64 | 0,40-1 |
| Μετεμμηνοπαυσιακή | 254 | 0,72 | 0,47-1,12 |

*Αναλογία κινδύνου (TAC/FAC) μικρότερη από 1 υποδεικνύει ότι το TAC σχετίζεται με μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση σε σύγκριση με το FAC.

Διερευνητικές αναλύσεις υποομάδων για την ελεύθερη νόσου επιβίωση για ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια χημειοθεραπείας St. Gallen του 2009 – (πληθυσμός ITT) πραγματοποιήθηκαν και παρουσιάζονται πιο κάτω

| | TAC (n=539) | FAC (n=521) | Αναλογία κινδύνου (TAC/FAC) (95% CI) | τιμή του p (p-value) |
|---|-----------------------|-----------------------|--|---------------------------------|
| Υποομάδες | | | | |
| Ικανοποίηση σχετικής ένδειξης για χημειοθεραπεία ^a | | | | |
| Όχι | 18/214 (8,4%) | 26/227 (11,5%) | 0,796 (0,434 - 1,459) | 0,4593 |
| Ναι | 48/325 (14,8%) | 69/294 (23,5%) | 0,606 (0,42 - 0,877) | 0,0072 |

TAC = docetaxel, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ER = υποδοχέας οιστρογόνων

PR = υποδοχέας προγεστερόνης

^a ER/PR-αρνητικός ή βαθμού 3 ή μέγεθος όγκου >5 εκατοστά

Η αναλογία κινδύνου υπολογίστηκε με τη χρήση του υποδείγματος αναλογικών κινδύνων του Cox με την ομάδα θεραπείας ως παράγοντα.

TAXOTERE ως μονοθεραπεία

Δύο τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες φάσης III, οι οποίες περιελάμβαναν σύνολο 326 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες ή 392 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με ανθρακυκλίνες, πραγματοποιήθηκαν με χορήγηση της docetaxel στη συνιστώμενη δοσολογία και το σχήμα 100 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες.

Στις ασθενείς στις οποίες είχε αποτύχει η θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες, η docetaxel συγκρίθηκε με τη doxorubicin (75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες). Χωρίς να επηρεάσει το συνολικό χρόνο επιβίωσης (15 μήνες για τη docetaxel έναντι 14 μηνών για τη doxorubicin, p = 0,38) ή το χρόνο μέχρι την πρόοδο της νόσου (27 εβδομάδες για τη docetaxel έναντι 23 εβδομάδων για τη doxorubicin, p = 0,54), η docetaxel αύξησε το ποσοστό ανταπόκρισης (52% έναντι 37%, p = 0,01) και ελάττωσε το χρόνο ανταπόκρισης (12 εβδομάδες έναντι 23 εβδομάδων, p = 0,007). Τρεις ασθενείς (2%) που ελάμβαναν docetaxel διέκοψαν τη θεραπεία λόγω κατακράτησης υγρών, ενώ 15 ασθενείς (9%) που ελάμβαναν doxorubicin διέκοψαν τη θεραπεία λόγω καρδιακής τοξικότητας (τρεις περιπτώσεις μοιραίας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας).

Στις ασθενείς στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με ανθρακυκλίνες, η docetaxel συγκρίθηκε έναντι του συνδυασμού mitomycin C και vinblastine (12 mg/m² κάθε 6 εβδομάδες και 6 mg/m² κάθε

3 εβδομάδες). Η docetaxel αύξησε το ποσοστό ανταπόκρισης (33% έναντι 12%, $p < 0,0001$), παρέτεινε το χρόνο μέχρι την πρόοδο της νόσου (19 εβδομάδες έναντι 11 εβδομάδων $p = 0,0004$) και παρέτεινε τη συνολική επιβίωση (11 μήνες έναντι 9 μηνών $p = 0,01$).

Κατά τη διάρκεια των δύο αυτών μελετών φάσης III, το προφίλ ασφαλείας της docetaxel ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε κατά τις μελέτες φάσης II (βλ. παράγραφο 4.8).

Μία ανοικτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III διενεργήθηκε για να συγκρίνει τη μονοθεραπεία με docetaxel και paclitaxel στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε ασθενείς των οποίων η προηγούμενη θεραπεία είχε συμπεριλάβει ανθρακυκλίνη. Ένα σύνολο 449 ασθενών τυχαιοποιήθηκε ώστε να λαμβάνει είτε μονοθεραπεία με docetaxel, 100 mg/m² έγχυση σε 1 ώρα, είτε paclitaxel, 175 mg/m² έγχυση σε 3 ώρες. Και οι δύο αγωγές χορηγήθηκαν κάθε 3 εβδομάδες.

Χωρίς να επηρεαστεί το πρωτεύον τελικό σημείο αξιολόγησης, συνολικό ποσοστό απόκρισης (32% έναντι 25%, $p = 0,10$), η docetaxel παρέτεινε το μέσο χρόνο εξέλιξης της νόσου (24,6 εβδομάδες έναντι 15,6 εβδομάδων, $p < 0,01$) και τη μέση επιβίωση (15,3 μήνες έναντι 12,7 μηνών, $p = 0,03$). Παρατηρήθηκαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 έως 4 με τη μονοθεραπεία με docetaxel (55,4%) σε σύγκριση με το paclitaxel (23,0%).

TAXOTERE σε συνδυασμό με doxorubicin

Πραγματοποιήθηκε μία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, στην οποία χορηγήθηκε doxorubicin (50 mg/m²) σε συνδυασμό με docetaxel (75 mg/m²) (σκέλος AT) έναντι doxorubicin (60 mg/m²) σε συνδυασμό με cyclophosphamide (600 mg/m²) (σκέλος AC). Η μελέτη αυτή περιελάμβανε 429 ασθενείς με μεταστατική νόσο οι οποίες δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Και τα δύο δοσολογικά σχήματα χορηγήθηκαν την ημέρα 1, κάθε 3 εβδομάδες.

- Το χρονικό διάστημα έως την πρόοδο της νόσου (TTP) ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στο σκέλος AT έναντι του αντίστοιχου στο σκέλος AC, $p = 0,0138$. Η διάμεση τιμή του TTP ήταν 37,3 εβδομάδες (95% CI: 33,4 – 42,1) στο σκέλος AT και 31,9 εβδομάδες (95% CI: 27,4 – 36,0) στο σκέλος AC.
- Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος AT έναντι του αντίστοιχου στο σκέλος AC, $p = 0,009$. Το ORR ήταν 59,3% (95% CI: 52,8 – 65,9) στο σκέλος AT έναντι 46,5% (95% CI: 39,8 – 53,2) στο σκέλος AC.

Στη μελέτη αυτή, στο σκέλος AT παρουσιάστηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς ουδετεροπενίας (90% έναντι 68,6%), εμπύρετης ουδετεροπενίας (33,3% έναντι 10%), λοίμωξης (8% έναντι 2,4%), διάρροιας (7,5% έναντι 1,4%), αδυναμίας (8,5% έναντι 2,4%) και άλγους (2,8% έναντι 0%) σε σχέση με το σκέλος AC. Από την άλλη πλευρά, στο σκέλος AC σημειώθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς αναιμίας (15,8% έναντι 8,5%) σε σχέση με το σκέλος AT, και επιπλέον, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς καρδιακής τοξικότητας: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (3,8% έναντι 2,8%), απόλυτη μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας $\geq 20\%$ (13,1% έναντι 6,1%), απόλυτη μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας $\geq 30\%$ (6,2% έναντι 1,1%). Τοξικοί θάνατοι σημειώθηκαν σε 1 ασθενή στο σκέλος AT και σε 4 ασθενείς στο σκέλος AC (1 λόγω σηπτικού shock και 3 λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας).

Η ποιότητα ζωής, όπως αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο EORTC ήταν συγκρίσιμη και σταθερή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της συνέχειας της παρακολούθησης και στα δύο σκέλη.

TAXOTERE σε συνδυασμό με trastuzumab

Η docetaxel σε συνδυασμό με την trastuzumab μελετήθηκε για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν το HER2 και οι οποίες προηγουμένως δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Τυχαιοποιήθηκαν 186 ασθενείς να λάβουν docetaxel (100 mg/m²) μαζί με trastuzumab ή χωρίς αυτή. Προηγουμένως 60% των ασθενών έλαβαν συμπληρωματικά χημειοθεραπεία βασισόμενη στην ανθρακυκλίνη. Ο συνδυασμός docetaxel με trastuzumab ήταν αποτελεσματικός σε ασθενείς οι οποίες είτε είχαν λάβει προηγουμένως

συμπληρωματικά ανθρακυκλίνες είτε όχι. Η κύρια μέθοδος δοκιμασίας που χρησιμοποιήθηκε για να προσδιοριστεί η θετικότητα HER2 σε αυτήν την πιλοτική μελέτη ήταν η ανοσοϊστοχημεία (IHC). Μία μειονότητα των ασθενών αξιολογήθηκε, εφαρμόζοντας τη φθορίζουσα υβριδοποίηση *in-situ* (FISH). Σε αυτήν τη μελέτη, 87% των ασθενών είχαν νόσο 3+ κατά IHC και 95% των ασθενών που εισήλθαν είχαν νόσο 3+ κατά IHC ή/και FISH θετικό. Στον ακόλουθο πίνακα αναφέρονται περιληπτικά τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα:

| Παράμετρος | Docetaxel μαζί με trastuzumab ¹ n = 92 | Docetaxel ¹ n = 94 |
|---|--|----------------------------------|
| Ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI) | 61% (50-71) | 34% (25-45) |
| Μέση διάρκεια ανταπόκρισης (μήνες) (95% CI) | 11,4 (9,2-15,0) | 5,1 (4,4-6,2) |
| Μέσος TTP (μήνες) (95% CI) | 10,6 (7,6-12,9) | 5,7 (5,0-6,5) |
| Μέση επιβίωση (μήνες) (95% CI) | 30,5 ² (26,8-ne) | 22,1 ² (17,6-28,9) |

TTP = Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου, “ne” δεικνύει ότι δεν ήταν δυνατό να υπολογιστεί ή δεν έχει ακόμη επιτευχθεί.

¹Πλήρης ανάλυση (πρόθεση για θεραπεία)

²Υπολογισθείσα μέση επιβίωση

TAXOTERE σε συνδυασμό με capecitabine

Στοιχεία από μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή φάσης III υποστηρίζουν τη χρήση της docetaxel σε συνδυασμό με capecitabine, για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο μαστού κατόπιν αποτυχίας κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, η οποία συμπεριλάμβανε μια ανθρακυκλίνη. Σ' αυτή τη δοκιμή, 255 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με docetaxel (75 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες) και capecitabine (1250 mg/m² δύο φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα διακοπής). 256 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με docetaxel (100 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες). Η επιβίωση υπερέιχε στο σκέλος συνδυασμού docetaxel + capecitabine (p = 0,0126). Η διάμεση τιμή της επιβίωσης ήταν 442 ημέρες (docetaxel + capecitabine) έναντι 352 ημερών (μονοθεραπεία με docetaxel). Η συνολικά παρατηρούμενη ανταπόκριση στο σύνολο του τυχαιοποιημένου πληθυσμού (αξιολόγηση ερευνητή), ήταν 41,6% (docetaxel + capecitabine) έναντι 29,7% (μονοθεραπεία docetaxel): p = 0,0058. Ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου υπερέιχε στο σκέλος συνδυασμού docetaxel + capecitabine (p < 0,0001). Η διάμεση τιμή του χρόνου μέχρι την εξέλιξη της νόσου ήταν 186 ημέρες (docetaxel + capecitabine) έναντι 128 ημερών (μονοθεραπεία με docetaxel).

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με ή χωρίς ακτινοθεραπεία

Σε μία μελέτη φάσης III, σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, ο χρόνος μέχρι την πρόοδο της νόσου (12,3 εβδομάδες έναντι 7 εβδομάδων) και η ολική επιβίωση ήταν σημαντικά παρατεταμένη για τη docetaxel στα 75 mg/m² σε σύγκριση με την Καλύτερη Υποστηρικτική Αγωγή (Best Supportive Care, BSC). Επίσης το ποσοστό επιβίωσης στον 1-χρονο ήταν σημαντικά παρατεταμένο για τη docetaxel (40%) έναντι της BSC (16%). Έγινε μικρότερη χρήση οπιοειδών αναλγητικών (p < 0,01), μη οπιοειδών αναλγητικών (p < 0,01), άλλης φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου (p = 0,06) και ακτινοθεραπείας (p < 0,01) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με docetaxel 75 mg/m² σε σύγκριση με αυτούς της BSC. Στους αξιολογήσιμους ασθενείς το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 6,8% και η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 26,1 εβδομάδες.

TAXOTERE σε συνδυασμό με σκευάσματα πλατίνας σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία

Σε μια μελέτη φάσης III, 1218 ασθενείς με μη χειρουργήσιμο, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σταδίου ΠΙΒ ή IV, με KPS 70% ή μεγαλύτερο και οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε 75 mg/m² docetaxel (T) ως έγχυση 1 ώρας άμεσα ακολουθούμενη από 75 mg/m² cisplatin (Cis) για 30-60 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες (TCis), 75 mg/m² docetaxel ως έγχυση 1 ώρας σε συνδυασμό με carboplatin (Cb) (AUC 6 mg/ml.min) για 30-60 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες είτε σε 25 mg/m² vinorelbine (V) χορηγούμενη για 6-10 λεπτά κατά την 1η, 8η, 15η, 22η ημέρα ακολουθούμενη από 100 mg/m² cisplatin κατά την 1η ημέρα επαναλαμβανόμενων κάθε 4 εβδομάδες κύκλων (VCis).

Στον ακόλουθο πίνακα απεικονίζονται τα στοιχεία επιβίωσης, ο διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη της νόσου και τα ποσοστά ανταπόκρισης για τα δύο σκέλη της μελέτης:

| | TCis n = 408 | VCis n = 404 | Στατιστική επεξεργασία |
|---|-----------------|-----------------|---|
| Συνολική επιβίωση (Πρωτεύον καταληκτικό σημείο): Διάμεση επιβίωση (μήνες) | 11,3 | 10,1 | Αναλογία κινδύνου: 1,122 [97,2% CI: 0,937· 1,342]* |
| Μονοετής επιβίωση (%) | 46 | 41 | Διαφορά στην αγωγή: 5,4% [95% CI: -1,1· 12,0] |
| Διετής επιβίωση (%) | 21 | 14 | Διαφορά στην αγωγή: 6,2% [95% CI: 0,2· 12,3] |
| Διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη της νόσου (εβδομάδες): | 22,0 | 23,0 | Αναλογία κινδύνου: 1,032 [95% CI: 0,876· 1,216] |
| Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (%) | 31,6 | 24,5 | Διαφορά στην αγωγή: 7,1% [95% CI: 0,7· 13,5] |

*: Οι τιμές έχουν διορθωθεί ως προς τις πολλαπλές συγκρίσεις και ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης (στάδιο της ασθένειας και περιοχή που γίνεται η θεραπεία) βάσει του ποσοστού του πληθυσμού των ασθενών το οποίο μπορεί να αξιολογηθεί.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν μεταβολή του άλγους, συνολική βαθμολογία ποιότητας ζωής με βάση το EuroQoL-5D, Κλίμακα Συμπτωμάτων του Καρκίνου του Πνεύμονα και μεταβολές της κατάστασης ικανότητας κατά Karnofsky. Τα αποτελέσματα αυτών των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων ήταν υποστηρικτικά των αντίστοιχων των πρωτευόντων καταληκτικών σημείων.

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού docetaxel/carboplatin δεν μπόρεσε να αποδειχθεί ισοδύναμη αλλά ούτε και κατώτερη συγκρινόμενη με αυτή του συνδυασμού θεραπείας αναφοράς vinorelbine/cisplatin.

Καρκίνος του προστάτη

Μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη σε ασθενείς με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (TAX327). Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 1006 ασθενείς με KPS \geq 60 στις ακόλουθες ομάδες αγωγής:

- Docetaxel 75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες για 10 κύκλους.
- Docetaxel 30 mg/m² χορηγούμενο εβδομαδιαίως τις πρώτες 5 εβδομάδες σε ένα κύκλο 6 εβδομάδων για 5 κύκλους.
- Μιτοξαντρόνη 12 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες για 10 κύκλους.

Και τα τρία δοσολογικά σχήματα χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, 2 φορές ημερησίως, συνεχώς.

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήτο η docetaxel κάθε 3 εβδομάδες παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε μιτοξαντρόνη. Η αύξηση της επιβίωσης που φάνηκε στο εβδομαδιαίο σκέλος της docetaxel δεν ήταν στατιστικά σημαντική συγκρινόμενη με το σκέλος ελέγχου της μιτοξαντρόνης. Στον ακόλουθο πίνακα παρατίθενται περιληπτικά τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας των σκελών της docetaxel έναντι του σκέλους ελέγχου:

| Καταληκτικό σημείο | Docetaxel κάθε 3 εβδομάδες | Docetaxel κάθε εβδομάδα | Μιτοξαντρόνη κάθε 3 εβδομάδες |
|------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Αριθμός ασθενών | 335 | 334 | 337 |
| Διάμεση επιβίωση (μήνες) | 18,9 | 17,4 | 16,5 |
| 95% CI | (17-21,2) | (15,7-19) | (14,4-18,6) |
| Αναλογία κινδύνου | 0,761 | 0,912 | -- |
| 95% CI | (0,619-0,936) | (0,747-1,113) | -- |
| Τιμή p ^{†*} | 0,0094 | 0,3624 | -- |
| Αριθμός ασθενών | 291 | 282 | 300 |
| Ποσοστό ανταπόκρισης PSA** (%) | 45,4 | 47,9 | 31,7 |
| 95% CI | (39,5-51,3) | (41,9-53,9) | (26,4-37,3) |
| Τιμή p* | 0,0005 | < 0,0001 | -- |
| Αριθμός ασθενών | 153 | 154 | 157 |
| Ποσοστό ανταπόκρισης άλγους (%) | 34,6 | 31,2 | 21,7 |
| 95% CI | (27,1-42,7) | (24-39,1) | (15,5-28,9) |
| Τιμή p* | 0,0107 | 0,0798 | -- |
| Αριθμός ασθενών | 141 | 134 | 137 |
| Ποσοστό ανταπόκρισης όγκου (%) | 12,1 | 8,2 | 6,6 |
| 95% CI | (7,2-18,6) | (4,2-14,2) | (3-12,1) |
| Τιμή p* | 0,1112 | 0,5853 | -- |

[†]Δοκιμασία στρωματοποίησης log-rank

*Ουδός για στατιστική σημαντικότητα = 0,0175

** PSA: Ειδικό αντιγόνο του προστάτη

Δεδομένου του γεγονότος ότι η docetaxel χορηγούμενη κάθε εβδομάδα εμφάνισε ελαφρώς καλύτερο προφίλ ασφάλειας έναντι της docetaxel χορηγούμενης κάθε 3 εβδομάδες, είναι πιθανό συγκεκριμένοι ασθενείς να μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση της docetaxel κάθε εβδομάδα.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας ως προς τη συνολική ποιότητα ζωής.

Μεταστατικός ορμονοευαίσθητος καρκίνος του προστάτη

MELETH STAMPEDE

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με την καθιερωμένη θεραπεία (ADT) σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική, πολλαπλών κέντρων, πολλαπλών σκελών και πολλαπλών σταδίων (MAMS) μελέτη με ένα απλό σχεδιασμό φάσης II/III (STAMPEDE - MRC PR08). Συνολικά 1776 άρρνες ασθενείς εισήχθησαν στα θεραπευτικά σκέλη ενδιαφέροντος:

- Καθιερωμένη θεραπεία + docetaxel 75 mg/m², χορηγούμενο κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους
- Καθιερωμένη θεραπεία μόνο

Το σχήμα με docetaxel χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη 5 mg δύο φορές την ημέρα συνέχεια.

Μεταξύ των 1776 τυχαιοποιημένων ασθενών 1086 (61%) είχαν μεταστατική νόσο, οι 362 τυχαιοποιήθηκαν σε docetaxel σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία, 724 έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία μόνο.

Σε αυτούς τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με docetaxel σε σύγκριση με τις ομάδες της καθιερωμένης θεραπείας μόνο, με διάμεση συνολική επιβίωση 19 μήνες περισσότερο με την προσθήκη της docetaxel στην καθιερωμένη θεραπεία (HR = 0,76,95 % CI = 0,62-0,92, $p = 0,005$).

Τα δεδομένα της αποτελεσματικότητας του σκέλους της docetaxel έναντι του σκέλους ελέγχου σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Η αποτελεσματικότητα της docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και καθιερωμένη θεραπεία στην αντιμετώπιση των ασθενών με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (STAMPEDE)

| Τελικό σημείο | Docetaxel + καθιερωμένη θεραπεία | Καθιερωμένη θεραπεία μόνο |
|--|-------------------------------------|------------------------------|
| Αριθμός ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη | 362 | 724 |
| Διάμεση συνολική επιβίωση (months) | 62 | 43 |
| 95% CI | 51-73 | 40-48 |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,76 (0,62-0,92) | |
| 95% CI | 0,005 | |
| p-value ^a | | |
| Επιβίωση ελεύθερη υποτροπών ^b | | |
| Διάμεσος (months) | 20,4 | 12 |
| 95% CI | 16,8-25,2 | 9,6-12 |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,66 (0,57-0,76) | |
| 95% CI | < 0,001 | |
| p-value ^a | | |

^a p-value υπολογιζόμενη με βάση τη δοκιμασία του δείκτη πιθανότητας και προσαρμοσμένη για όλους τους συντελεστές στρωματοποίησης (εκτός από την κεντρική και προγραμματισμένη ορμονοθεραπεία) και διαστρωματωμένη σε δοκιμαστική περίοδο

^b Επιβίωση ελεύθερη υποτροπής: χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι την πρώτη απόδειξη τουλάχιστον μιας από τις εξής: βιοχημική υποτροπή (που ορίζεται ως η αύξηση κατά 50% πάνω από τη χαμηλότερη τιμή εντός 24 εβδομάδων και άνω των 4 ng/mL και επιβεβαιωμένο από επανέλεγχο ή θεραπεία); πρόοδος νόσου είτε τοπική, σε λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένες μεταστάσεις; σκελετικό σύμβαμα; ή θάνατος από καρκίνο του προστάτη.

CHAARTED study

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel που χορηγήθηκε στην έναρξη της θεραπείας με στέρηση ανδρογόνου (ADT) σε ασθενείς με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη φάσης III (CHAARTED). Συνολικά, 790 άρρνες ασθενείς εισήχθησαν στις 2 θεραπευτικές ομάδες.

- ADT + docetaxel 75 mg/m² χορηγούμενο στην έναρξη του ADT που χορηγήθηκε κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους
- ADT μόνο

Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα θεραπείας με docetaxel συγκριτικά με την ομάδα ADT μόνο, με διάμεση συνολική επιβίωση 13,6 μήνες περισσότερο με την προσθήκη docetaxel σε ADT (αναλογία κινδύνου = 0,61, διάστημα εμπιστοσύνης 95% = CI = 0,47-0,80, $p = 0,0003$).

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας ή το σκέλος docetaxel έναντι του σκέλους ελέγχου συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Αποτελεσματικότητα της docetaxel και ADT στη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορμόνο-ευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (CHAARTED)

| Τελικό σημείο | Docetaxel +ADT | ADT alone |
|--|----------------|-------------|
| Αριθμός ασθενών | 397 | 393 |
| Διάμεση συνολική επιβίωση (months) | | |
| Όλοι οι ασθενείς | 57,6 | 44,0 |
| 95% CI | 49,1-72,8 | 34,4-49,1 |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,61 | -- |
| 95% CI | (0,47-0,80) | -- |
| p-value ^a | 0,0003 | -- |
| Επιβίωση ελεύθερη υποτροπών | | |
| Διάμεσος (months) | 19,8 | 11,6 |
| 95% CI | 16,7-22,8 | 10,8-14,3 |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,60 | -- |
| 95% CI | 0,51-0,72 | -- |
| p-value* | P<0,0001 | -- |
| PSA ανταπόκριση** στους 6 μήνες - N(%) | 127 (32,0) | 77 (19,6) |
| p-value ^a * | <0,0001 | -- |
| PSA ανταπόκριση** στους 12 μήνες - N(%) | 110 (27,7) | 66 (16,8) |
| p-value ^a * | <0,0001 | -- |
| Χρόνος μέχρι ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη ^b | | |
| Διάμεσος (months) | 20,2 | 11,7 |
| 95% CI | (17,2-23,6) | (10,8-14,7) |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,61 | -- |
| 95% CI | (0,51-0,72) | -- |
| p-value ^a * | <0,0001 | -- |
| Χρόνος μέχρι την κλινική πρόοδο ^c | | |
| Διάμεσος (months) | 33,0 | 19,8 |
| 95% CI | (27,3-41,2) | (17,9-22,8) |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,61 | -- |
| 95% CI | (0,50-0,75) | -- |
| p-value ^a * | <0,0001 | -- |

| Τελικό σημείο | Docetaxel +ADT | ADT alone |
|---------------|----------------|-----------|
|---------------|----------------|-----------|

^a Χρόνος έως τις μεταβλητές συμβάματος: Διαστρωμάτωση δοκιμασίας log-rank.

Μεταβλητές αναλογίας ανταπόκρισης: Ακριβής δοκιμασία κατά Fisher

* p-value για περιγραφικό σκοπό.

** PSA ανταπόκριση: ανταπόκριση Ειδικού Προστατικού Αντογόνου: επίπεδα PSA <0,2 ng/mL σε 2 διαδοχικές μετρήσεις με απόσταση τουλάχιστον 4 εβδομάδες.

^b Χρόνος μέχρι ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη = χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την πρόοδο του PSA ή την κλινική εξέλιξη (π.χ., αύξηση των συμπτωματικών οστικών μεταστάσεων, πρόοδος με βάση τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης επί συμπαγών όγκων (RECIST), ή κλινική επιδείνωση λόγω του καρκίνου σύμφωνα με τη γνώμη του Ερευνητή), όποιο συμβεί πρώτο.

^c Ο χρόνος έως την κλινική εξέλιξη = ο χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι την κλινική εξέλιξη (π.χ., αύξηση των συμπτωμάτων των οστικών μεταστάσεων; εξέλιξη σύμφωνα με τα RECIST; ή κλινική επιδείνωση λόγω του καρκίνου σύμφωνα με τη γνώμη του ερευνητή).

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Μία πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη, διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της docetaxel για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα στομάχου, συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Ένα σύνολο 445 ασθενών με KPS > 70 υπό αγωγή είτε με docetaxel (T) (75 mg/m² την 1η ημέρα) σε συνδυασμό με cisplatin (C) (75 mg/m² την 1η ημέρα) και 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² ημερησίως για 5 ημέρες) ή cisplatin (100 mg/m² την 1η ημέρα) και 5-fluorouracil (1000 mg/m² ημερησίως για 5 ημέρες). Η διάρκεια του θεραπευτικού κύκλου ήταν 3 εβδομάδες για το TCF σκέλος και 4 εβδομάδες για το CF σκέλος. Ο μέσος αριθμός των κύκλων που χορηγούνται ανά ασθενή ήταν 6 (με ένα εύρος από 1-16) για το TCF σκέλος συγκρινόμενο με το 4 (με εύρος από 1-12) για το CF σκέλος. Ο χρόνος για την εξέλιξη της νόσου (Time to progression (TTP)) ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο αξιολόγησης. Η μείωση του κινδύνου εξέλιξης ήταν 32,1% και συνδεόταν με ένα σημαντικά μεγαλύτερο TTP (p = 0,0004) προς όφελος του σκέλους TCF. Η συνολική επιβίωση ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη (p = 0,0201) για το σκέλος TCF με κίνδυνο μείωσης της θνησιμότητας 22,7%. Τα συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου

| Τελικό σημείο | TCF n = 221 | CF n = 224 |
|--|----------------------------------|--------------------|
| Μέσος TTP (μήνες) (95% CI) | 5,6 (4,86-5,91) | 3,7 (3,45-4,47) |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI) *Τιμή p | 1,473 (1,189-1,825) 0,0004 | |
| Μέσος χρόνος επιβίωσης (μήνες) (95% CI) | 9,2 (8,38-10,58) | 8,6 (7,16-9,46) |
| Εκτίμηση 2 ετών (%) | 18,4 | 8,8 |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI) *Τιμή p | 1,293 (1,041-1,606) 0,0201 | |
| Συνολικός ρυθμός απόκρισης (CR+PR) (%) | 36,7 | 25,4 |
| Τιμή p | 0,0106 | |
| Εξέλιξη της νόσου ως καλύτερη συνολικά απόκριση (%) | 16,7 | 25,9 |

*Δοκιμασία στρωματοποίησης log-rank

Η ανάλυση των υποομάδων όπως αυτές ορίστηκαν με βάση την ηλικία, το γένος και τη φυλή ήταν με συνέπεια προς όφελος του σκέλους TCF σε σύγκριση με το σκέλος CF.

Μία ενημερωμένη ανάλυση επιβίωσης που διενεργήθηκε με μέσο χρόνο παρακολούθησης τους 41,6 μήνες δεν έδειξε πλέον μία στατιστικά σημαντική διαφορά, αν και πάντα προς όφελος του TCF δοσολογικού σχήματος και έδειξε ότι το όφελος του TCF έναντι του CF παρατηρήθηκε ξεκάθαρα στο διάστημα επαλήθευσης μεταξύ 18 και 30 μηνών.

Η συνολική ποιότητα ζωής και τα αποτελέσματα κλινικού όφελους έδειξαν με συνέπεια βελτίωση προς όφελος του σκέλους TCF. Ασθενείς υπό αγωγή με TCF είχαν μεγαλύτερο χρόνο για το 5% της οριστικής επιδείνωσης της συνολικής κατάστασης της υγείας στο ερωτηματολόγιο QLQ-C30 ($p = 0,0121$) και μεγαλύτερο χρόνο για την οριστική επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης κατά Karnofsky ($p = 0,0088$) σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό αγωγή με CF.

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN) αξιολογήθηκε σε μία φάσης III, πολυκεντρική, ανοικτής αγωγής τυχαιοποιημένη μελέτη (TAX323). Σε αυτή τη μελέτη, 358 ασθενείς με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο SCCHN και κατάσταση απόδοσης κατά WHO 0 ή 1, τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα δύο σκέλη της θεραπείας. Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν 75 mg/m² docetaxel (T), ακολουθούμενη από cisplatin (P) 75 mg/m² ακολουθούμενη από 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² την ημέρα ως μία συνεχή έγχυση για 5 ημέρες. Το σχήμα αυτό χορηγείτο κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας σε περίπτωση παρατήρησης τουλάχιστον μίας ελάχιστο ανταπόκρισης ($\geq 25\%$ μείωση του δισδιάστατου μεγέθους του όγκου) μετά από 2 κύκλους θεραπείας. Κατά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων και ένα μέγιστο μεσοδιάστημα 7 εβδομάδων, οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν ακτινοθεραπεία (RT) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου για 7 εβδομάδες (TPF/RT). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της υπό σύγκριση ουσίας, έλαβαν cisplatin (P) 100 mg/m² ακολουθούμενη από 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² την ημέρα για 5 ημέρες. Αυτό το σχήμα χορηγείτο κάθε τρεις εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας σε περίπτωση παρατήρησης τουλάχιστον μίας ελάχιστο ανταπόκρισης ($\geq 25\%$ μείωση του δισδιάστατου μεγέθους του όγκου) έπειτα από 2 κύκλους θεραπείας. Κατά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων και ένα μέγιστο μεσοδιάστημα 7 εβδομάδων, οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν ακτινοθεραπεία (RT) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου για 7 εβδομάδες (PF/RT). Τοπικοπεριοχική θεραπεία με ακτινοβολία μεταδιδόταν είτε με ένα συμβατικό κλάσμα (1,8 Gy - 2,0 Gy άπαξ ημερησίως, 5 ημέρες την εβδομάδα για μία συνολική δόση 66 έως 70 Gy), είτε με επιταχυνόμενα/υπερκλασματοποιημένα σχήματα ακτινοθεραπείας (δισ ημερησίως, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 6 ωρών, 5 ημέρες την εβδομάδα). Για τα επιταχυνόμενα σχήματα υπήρχε σύσταση για μία συνολική δόση 70 Gy και για τα υπερκλασματοποιημένα σχήματα για μία συνολική δόση 74 Gy. Η χειρουργική εκτομή επιτρεπόταν έπειτα από τη χημειοθεραπεία, και πριν ή μετά την ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς στο σκέλος TPF έλαβαν αντιβιοτική προφυλακτική θεραπεία με ciprofloxacin 500 mg από του στόματος δισ ημερησίως για 10 ημέρες, ξεκινώντας κατά την ημέρα 5 κάθε κύκλου, ή το ισοδύναμο αυτού. Το κύριο τελικό σημείο αξιολόγησης αυτής της μελέτης, η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS), ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στο σκέλος TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF, $p = 0,0042$ (διάμεση PFS: 11,4 μήνες έναντι 8,3 μηνών, αντίστοιχα) με έναν συνολικό διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 33,7 μηνών. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη υπέρ του σκέλους TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF (διάμεση OS: 18,6 μήνες έναντι 14,5 μηνών, αντίστοιχα) με μία μείωση κατά 28% του κινδύνου θνησιμότητας, $p = 0,0128$. Η αποτελεσματικότητα παρουσιάζεται στον πιο κάτω πίνακα.

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο SCCHN (Ανάλυση Πρόθεσης-Προς-Θεραπεία)

| Τελικό σημείο | Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177 | Cis + 5-FU n = 181 |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|
| Διάμεση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (μήνες) (95% CI) Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (95% CI) *Τιμή p | 11,4 (10,1-14,0) | 8,3 (7,4-9,1) |
| | 0,70 (0,55-0,89) 0,0042 | |
| Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI) Αναλογία κινδύνου (95% CI) **Τιμή p | 18,6 (15,7-24,0) | 14,5 (11,6-18,7) |
| | 0,72 (0,56-0,93) 0,0128 | |
| Καλύτερη συνολική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία (%) (95% CI) ***Τιμή p | 67,8 (60,4-74,6) | 53,6 (46,0-61,0) |
| | 0,006 | |
| Καλύτερη συνολική ανταπόκριση στη θεραπεία της μελέτης [χημειοθεραπεία +/- ακτινοθεραπεία] (%) (95% CI) ***Τιμή p | 72,3 (65,1-78,8) | 58,6 (51,0-65,8) |
| | 0,006 | |
| Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία ± ακτινοθεραπεία (μήνες) (95% CI) Αναλογία κινδύνου (95% CI) **Τιμή p | n = 128 15,7 (13,4-24,6) | n = 106 11,7 (10,2-17,4) |
| | 0,72 (0,52-0,99) 0,0457 | |

Μία αναλογία κινδύνου μικρότερη του 1 ευνοεί το συνδυασμό docetaxel + cisplatin + 5-FU

*Μοντέλο Cox (προσαρμογή για πρωτοπαθή εστία όγκου, κλινικά στάδια T και N και φυσική κατάσταση σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ.)

**Δοκιμασία log-rank

***Δοκιμασία Chi-square

Παράμετροι ποιότητας ζωής

Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με TPF εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη επιδείνωση στη συνολική βαθμολογία υγείας σε σύγκριση με εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με PF (p = 0,01, με χρήση της κλίμακας EORTC QLQ-C30).

Παράμετροι κλινικού οφέλους

Η κλίμακα κατάστασης απόδοσης, για τις υποκλίμακες κεφαλής και τραχήλου (PSS-HN) που σχεδιάστηκαν για να μετρήσουν τη δυνατότητα κατανόησης του λόγου, την ικανότητα του ασθενούς να τρώει σε δημόσιο χώρο και την κανονικότητα της διατροφής, ευνοούσε σημαντικά το σκέλος TPF σε σύγκριση με το PF.

Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης κατά WHO ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στο σκέλος TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF. Η βαθμολογία της έντασης του άλγους βελτιώθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στις δύο ομάδες, υποδηλώνοντας επαρκή διαχείριση του άλγους.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με τοπικά προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN) αξιολογήθηκε σε μία τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτής αγωγής, φάσης III μελέτη (TAX324). Σε αυτή τη μελέτη,

501 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο SCCHN και κατάσταση απόδοσης κατά WHO 0 ή 1, τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα δύο σκέλη της θεραπείας. Τον πληθυσμό της μελέτης αποτελούσαν ασθενείς με πρακτικά ανεγχείρητη νόσο, ασθενείς με μικρή πιθανότητα ίασης μέσω εγχείρησης και ασθενείς που στόχευαν σε διατήρηση του οργάνου. Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας απευθυνόταν μόνο στα τελικά σημεία επιβίωσης ενώ η επιτυχία προστασίας του οργάνου δεν είχε ανακύψει επίσημα. Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν 75 mg/m² docetaxel (T) με ενδοφλέβια έγχυση την 1η ημέρα ακολουθούμενη από cisplatin (P) 100 mg/m², χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg/m²/ημέρα 5-fluorouracil (F) από την 1η έως την 4η ημέρα. Τα σχήματα επαναλαμβάνονταν κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν χημειοακτινοθεραπεία (CRT) σύμφωνα με το πρωτόκολλο (TPF/CRT). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της υπό σύγκριση ουσίας, έλαβαν cisplatin (P) 100 mg/m² χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg/m²/ημέρα 5-fluorouracil (F) από την 1η έως την 5η ημέρα. Τα σχήματα επαναλαμβάνονταν κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν CRT σύμφωνα με το πρωτόκολλο (PF/CRT).

Οι ασθενείς που ανήκαν και στα δύο σκέλη της θεραπείας επρόκειτο να λάβουν CRT για 7 εβδομάδες ακολουθούμενη από εισαγωγή χημειοθεραπείας με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων και όχι αργότερα από 8 εβδομάδες μετά από την έναρξη του τελευταίου κύκλου (22η – 56η ημέρα του τελευταίου κύκλου). Κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας χορηγείτο carboplatin (AUC 1,5) εβδομαδιαία με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας μίας ώρας για 7 δόσεις το μέγιστο. Η ακτινοβολία μεταδιδόταν με εξοπλισμό πολύ υψηλής τάσης, εφαρμόζοντας εφάπαξ ημερήσια κλασματοποίηση (2 Gy την ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα για 7 εβδομάδες, συνολικής δόσης 70-72 Gy). Η επέμβαση στην αρχική θέση της νόσου ή/και του τραχήλου μπορούσε να ληφθεί υπόψη οποιαδήποτε στιγμή μετά από την ολοκλήρωση της CRT. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης που ανήκαν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν προληπτικά αντιβιοτικά. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας αυτής της μελέτης, η συνολική επιβίωση (OS) ήταν σημαντικά μακρύτερο (δοκιμασία log-rank, p = 0,0058) συγκρίνοντας το σχήμα με την docetaxel έναντι του PF (μέση OS: 70,6 έναντι 30,1 μήνες, αντίστοιχα), με μια μείωση κατά 30% του κινδύνου θνησιμότητας σε σύγκριση με το PF (αναλογία κινδύνου (HR) = 0,70, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) = 0,54-0,90) με συνολικό διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 41,9 μήνες. Το δευτερεύον τελικό σημείο, PFS, έδειξε μια μείωση κατά 29% του κινδύνου της εξέλιξης ή του θανάτου και βελτίωση 22 μηνών στη διάμεση PFS (35,5 μήνες για το σχήμα TPF και 13,1 για το PF). Αυτό ήταν επίσης στατιστικά σημαντικό με αναλογία κινδύνου 0,71, 95% CI 0,56-0,90, δοκιμασία log-rank, p = 0,004. Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα.

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών με τοπικά προχωρημένο SCCHN (Ανάλυση Πρόθεσης-Προς-Θεραπεία)

| Τελικό σημείο | Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255 | Cis + 5-FU n = 246 |
|---|--------------------------------------|-----------------------|
| Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI) Αναλογία κινδύνου: (95% CI) *Τιμή p | 70,6 (49,0-NA) | 30,1 (20,9-51,5) |
| | 0,70 (0,54-0,90) 0,0058 | |
| Διάμεση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (μήνες) (95% CI) Αναλογία κινδύνου: (95% CI) **Τιμή p | 35,5 (19,3-NA) | 13,1 (10,6-20,2) |
| | 0,71 (0,56-0,90) 0,004 | |
| Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (CR + PR) στη χημειοθεραπεία (%) (95% CI) ***Τιμή p | 71,8 (65,8-77,2) | 64,2 (57,9-70,2) |
| | 0,070 | |
| Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (CR + PR) στη θεραπεία της μελέτης [χημειοθεραπεία +/- χημειοακτινοθεραπεία] (%) (95% CI) ***Τιμή p | 76,5 (70,8-81,5) | 71,5 (65,5-77,1) |
| | 0,209 | |

Μια αναλογία κινδύνου μικρότερη του 1 ευνοεί το συνδυασμό docetaxel + cisplatin + fluorouracil

*Μη προσαρμοσμένη δοκιμασία log-rank

**Μη προσαρμοσμένη δοκιμασία log-rank, χωρίς προσαρμογή για πολλαπλές συγκρίσεις

***Δοκιμασία Chi-square, χωρίς προσαρμογή για πολλαπλές συγκρίσεις

NA: Δεν εφαρμόζεται

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει άρει την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το TAXOTERE σε όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού για τον καρκίνο του μαστού, τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, τον καρκίνο του προστάτη, το γαστρικό καρκίνωμα και τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, εξαιρουμένου του λιγότερο διαφοροποιημένου ρινοφαρυγγικού καρκινώματος τύπου II και III (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φαρμακοκινητική της docetaxel έχει μελετηθεί σε ενήλικες καρκινοπαθείς μετά από χορήγηση 20-115 mg/m² κατά τη διάρκεια μελετών φάσης I. Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της docetaxel είναι ανεξάρτητα της δόσης και ακολουθούν ένα τριδιαμερισματικό φαρμακοκινητικό μοντέλο με χρόνους ημιζωής για τις φάσεις α, β και γ, 4 min, 36 min και 11,1 h, αντιστοίχως. Η βραδεία τελευταία φάση οφείλεται, εν μέρει, σε σχετικώς βραδεία εκροή της docetaxel από το περιφερικό διαμέρισμα.

Κατανομή

Μετά από τη χορήγηση δόσης 100 mg/m² με έγχυση μίας ώρας η μέση συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 3,7 μg/ml και η αντίστοιχη τιμή AUC 4,6 h.μg/ml. Οι μέσες τιμές για τη συνολική κάθαρση και τον όγκο κατανομής στη σταθεροποιημένη φάση (steady state) ήταν 21 l/h/m² και 113 l, αντιστοίχως.

Η μεταβολή της συνολικής κάθαρσης, που οφείλεται σε ιδιοσυγκρασιακούς παράγοντες, ήταν περίπου 50%. Η docetaxel συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό μεγαλύτερο από 95%.

Αποβολή

Μια μελέτη με ¹⁴C-docetaxel διεξήχθη σε τρεις καρκινοπαθείς. Η docetaxel απομακρύνθηκε, σε επτά ημέρες, τόσο με τα ούρα όσο και με τα κόπρανα, μέσω οξειδωτικού μεταβολισμού της ομάδας του τριτοταγούς βουτυλεστέρα στο κυτόχρωμα P450. Η απέκκριση από τα ούρα και τα κόπρανα ήταν περίπου 6% και 75% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας αντιστοίχως. Σχεδόν 80% της ραδιενέργειας που ανακτάται στα κόπρανα απεκκρίνεται κατά τη διάρκεια του πρώτου 48ωρου με τη μορφή ενός κύριου και τριών δευτερευόντων ανενεργών μεταβολιτών καθώς και σε πολύ μικρές ποσότητες αμετάβλητου φαρμακευτικού προϊόντος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμών διεξήχθη με τη docetaxel σε 577 ασθενείς. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που υπολογίστηκαν με βάση το μοντέλο πλησίαζαν πολύ εκείνες που υπολογίστηκαν από τις μελέτες της φάσης I. Η φαρμακοκινητική της docetaxel δεν επηρεάστηκε από την ηλικία ή το φύλο του ασθενούς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε έναν μικρό αριθμό ασθενών (n = 23) τα δεδομένα των κλινικών εξετάσεων υποδηλώνουν μία ήπια ηπατική δυσλειτουργία (τιμές ALT, AST 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα σε συνδυασμό με τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα). Η ολική κάθαρση ήταν κατά μέσο όρο 27% χαμηλότερη (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατακράτηση υγρών

Η κάθαρση της docetaxel δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με μικρή ή μέτρια κατακράτηση υγρών και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή κατακράτηση υγρών.

Συνδυασμένη θεραπεία

Doxorubicin Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό, η docetaxel δεν επηρεάζει την κάθαρση της doxorubicin και τα επίπεδα της doxorubicinol (μεταβολίτης της doxorubicin) στο πλάσμα. Οι φαρμακοκινητικές της docetaxel, της doxorubicin και της κυκλοφωσφαμίδης δεν επηρεάζονται από τη συγχορήγησή τους.

Capecitabine Μελέτη φάσης I με αντικείμενο την αξιολόγηση της επίδρασης της capecitabine στη φαρμακοκινητική της docetaxel και αντίστροφα, δεν έδειξε καμία επίδραση της capecitabine στη φαρμακοκινητική της docetaxel (C_{max} και AUC) και καμία επίδραση της docetaxel στη φαρμακοκινητική ενός από τους μεταβολίτες που σχετίζονται με την capecitabine, του 5'-DFUR.

Cisplatin Η κάθαρση της docetaxel κατά τη θεραπεία συνδυασμού με cisplatin ή carboplatin ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε με μονοθεραπεία. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της cisplatin που χορηγήθηκε αμέσως μετά την έγχυση docetaxel είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε με cisplatin ως μονοθεραπεία.

Cisplatin και 5-fluorouracil Η χορήγηση συνδυασμού docetaxel, cisplatin και 5-fluorouracil σε 12 ασθενείς με συμπαγείς όγκους δεν είχε επίδραση στην φαρμακοκινητική του κάθε φαρμακευτικού προϊόντος ξεχωριστά.

Πρεδνιζόνη και δεξαμεθαζόνη

Η επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel μελετήθηκε σε 42 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε με την πρότυπη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή δεξαμεθαζόνης.

Πρεδνιζόνη

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η καρκινογόνος δράση της docetaxel δεν έχει μελετηθεί.

Έχει δειχθεί ότι η docetaxel προκαλεί μεταλλάξεις στην *in vitro* δοκιμασία μικροπυρηνικών και χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε κύτταρα CHO-K1 και στην *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία στο μυ. Εντούτοις, δεν προκάλεσε μεταλλάξεις στη δοκιμασία Ames ή στη δοκιμασία CHO/HGPRT γονιδιακής μετάλλαξης. Τα αποτελέσματα αυτά είναι συμβατά με τη φαρμακολογική δράση της docetaxel.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους όρχεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε τρωκτικά αποδεικνύουν ότι η docetaxel μπορεί να βλάψει την ανδρική γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Φιαλίδιο με πυκνό διάλυμα:
Πολυσορβικό 80-
Κιτρικό οξύ.

Φιαλίδιο διαλύτη:
Αιθανόλη 95%
Υδωρ για ενέσιμα.

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

- 3 χρόνια.
- Διάλυμα πρόμιγμα: Το διάλυμα προμίγματος περιέχει 10 mg/ml docetaxel και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος προμίγματος είναι αποδεδειγμένη, για χρονικό διάστημα 8 ωρών, όταν φυλάσσεται μεταξύ 2°C και 8°C ή σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C).
- Διάλυμα έγχυσης: το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 4 ωρών σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C ή μικρότερη των 2°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του διαλυθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε συσκευασία κυψέλης περιέχει:

- ένα φιαλίδιο μίας δόσης με πυκνό διάλυμα και
- ένα φιαλίδιο μίας δόσης με διαλύτη.

Φιαλίδιο πυκνού διαλύματος TAXOTERE 80 mg/2 ml για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Διαυγές γυάλινο (τύπου I) φιαλίδιο των 15 ml με κόκκινο αποσπώμενο πώμα.

Αυτό το φιαλίδιο περιέχει 2 ml διαλύματος 40 mg/ml docetaxel σε πολυσορβικό 80 (όγκος πλήρωσης: 94,4 mg/2,36 ml). Αυτός ο όγκος πλήρωσης έχει καθοριστεί και εκτιμηθεί κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του TAXOTERE για να αντισταθμίσει την απώλεια υγρού κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας του προμίγματος που οφείλεται στον αφρό που δημιουργείται, στην προσκόλληση στα τοιχώματα του φιαλιδίου και στον «ανεκμετάλλευτο όγκο». Αυτή η υπερπλήρωση διασφαλίζει, μετά από αραιώση με όλο το περιεχόμενο του συνοδευτικού φιαλιδίου του διαλύτη για το TAXOTERE, την ύπαρξη ενός ελάχιστου εξαγωγίμου όγκου 8 ml προμίγματος που περιέχει 10 mg/ml docetaxel, το οποίο αντιστοιχεί στην αναγραφόμενη ποσότητα των 80 mg/2 ml ανά φιαλίδιο.

Φιαλίδιο διαλύτη

Διαυγές γυάλινο (τύπου I) φιαλίδιο των 15 ml με άχρωμο διαφανές αποσπώμενο πώμα.

Το φιαλίδιο του διαλύτη περιέχει 6 ml διαλύματος 13% (w/w) αιθανόλης 95% σε ύδωρ για ενέσιμα (όγκος πλήρωσης: 7,33 ml). Η προσθήκη ολόκληρου του περιεχομένου του φιαλιδίου του διαλύτη στο περιεχόμενο του φιαλιδίου TAXOTERE 80 mg/2 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, διασφαλίζει συγκέντρωση προμίγματος 10 mg/ml docetaxel.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το TAXOTERE είναι αντινεοπλασματικός παράγοντας και, όπως συμβαίνει και με άλλες δυνητικά τοξικές ενώσεις, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χρήση και την προετοιμασία των διαλυμάτων TAXOTERE. Συνιστάται η χρήση γαντιών.

Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα TAXOTERE, το διάλυμα πρόμιγμα ή το διάλυμα για έγχυση έρθουν σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως και επιμελώς με σαπούνι και νερό την περιοχή. Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα TAXOTERE, το διάλυμα πρόμιγμα ή το διάλυμα έγχυσης έρθουν σε επαφή με τους βλεννογόνους πλυθείτε αμέσως και επιμελώς με νερό.

Προετοιμασία για ενδοφλέβια χορήγηση

α) Προετοιμασία του διαλύματος πρόμιγμα TAXOTERE (10 mg docetaxel/ml)

Εάν τα φιαλίδια φυλάσσονται υπό ψύξη, αφήστε τον κατάλληλο αριθμό κουτιών TAXOTERE σε ηρεμία για 5 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C).

Χρησιμοποιείτε μια σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα, απομακρύνετε με άσηπτο τρόπο ολόκληρο το περιεχόμενο του φιαλιδίου του διαλύτη για το TAXOTERE, αναστρέφοντας μερικώς το φιαλίδιο.

Ενέστε ολόκληρο το περιεχόμενο της σύριγγας στο αντίστοιχο φιαλίδιο του TAXOTERE.

Βγάλτε τη σύριγγα και τη βελόνα και αναμίξτε με το χέρι με επαναλαμβανόμενες αναστροφές τουλάχιστον για 45 δευτερόλεπτα. Μην το ανακινείτε.

Αφήστε το φιαλίδιο του προμίγματος σε ηρεμία για 5 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C) και μετά ελέγξτε αν το διάλυμα είναι ομογενές και διαυγές. (Η παρουσία αφρού είναι φυσιολογική ακόμη και μετά την πάροδο 5 λεπτών λόγω της παρουσίας του πολυσορβικού 80 στη σύνθεση).

Το διάλυμα πρόμιγμα περιέχει 10 mg/ml docetaxel και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος πρόμιγματος είναι αποδεδειγμένη, για χρονικό διάστημα 8 ωρών, όταν φυλάσσεται μεταξύ 2°C και 8°C ή σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C).

β) Προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης

Μπορεί να είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν περισσότερα από ένα φιαλίδια προμίγματος για να χορηγηθεί η απαιτούμενη δόση στον ασθενή. Με βάση την απαιτούμενη δόση για κάθε ασθενή, που εκφράζεται σε mg, χρησιμοποιήστε βαθμονομημένες σύριγγες με προσαρμοσμένη βελόνα για να αφαιρέσετε με άσηπτο τρόπο τον ανάλογο όγκο προμίγματος που περιέχει 10 mg/ml docetaxel, από τον ανάλογο αριθμό φιαλιδίων προμίγματος. Για παράδειγμα, μια δόση 140 mg docetaxel θα απαιτούσε 14 ml διαλύματος προμίγματος docetaxel.

Ενέστε τον απαιτούμενο όγκο προμίγματος μέσα σε ένα σάκο ή σε μία φιάλη έγχυσης περιεκτικότητας 250 ml που περιέχει είτε 5% διάλυμα γλυκόζης ή διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση.

Εάν απαιτείται μεγαλύτερη δόση από 200 mg docetaxel, χρησιμοποιήστε ένα μέσο έγχυσης μεγαλύτερου όγκου, ούτως ώστε η συγκέντρωση της docetaxel, να μην υπερβεί τα 0,74 mg/ml.

Αναμίξτε με το χέρι το περιεχόμενο του σάκου ή της φιάλης έγχυσης εφαρμόζοντας περιστροφικές κινήσεις.

Το διάλυμα έγχυσης TAXOTERE θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 4 ωρών και θα πρέπει να χορηγείται με άσηπτο τρόπο ως έγχυση 1 ώρας σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C) και συνθήκες κανονικού φωτισμού.

Όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα που χορηγούνται παρεντερικώς, το TAXOTERE διάλυμα πρόμιγμα και διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά πριν από τη χρήση, ενώ διαλύματα που έχουν καθιζήσει θα πρέπει να απορρίπτονται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Mature IP, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/95/002/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Νοεμβρίου 1995

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Νοεμβρίου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TAXOTERE 20 mg/1 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg docetaxel (ως τριένυδρο άλας).

Ένα φιαλίδιο του 1 ml με πυκνό διάλυμα περιέχει 20 mg docetaxel.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος περιέχει 0,5 ml άνυδρης αιθανόλης (395 mg).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Το πυκνό διάλυμα είναι ένα ανοικτό κίτρινο έως καφεκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καρκίνος του μαστού

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη ενδείκνυται για την επικουρική θεραπεία ασθενών με:

- εγχειρίσιμο και θετικών λεμφαδένες καρκίνο του μαστού
- εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού.

Για ασθενείς με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού, η συμπληρωματική θεραπεία θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία σύμφωνα με τα διεθνώς εδραιωμένα κριτήρια για την πρωτογενή θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού (βλ. παράγραφο 5.1).

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με doxorubicin ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού οι οποίες δεν έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο.

Το TAXOTERE ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού μετά την αποτυχία χημειοθεραπείας. Η προηγούμενη χημειοθεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει ανθρακυκλίνη ή αλκυλιωτικό παράγοντα.

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με trastuzumab ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν το HER2 και οι οποίες δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο.

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με capecitabine ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού μετά την αποτυχία κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Η προηγούμενη θεραπεία θα πρέπει να συμπεριελάμβανε μία ανθρακυκλίνη.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το TAXOTERE ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, μετά την αποτυχία προηγούμενης χημειοθεραπείας.

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με cisplatin ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μη χειρουργήσιμο, τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενης χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο.

Καρκίνος του προστάτη

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη.

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρογόνου (ADT), με ή χωρίς πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη.

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα στομάχου, συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενης χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο.

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil ενδείκνυται για τη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών με τοπικά προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χρήση της docetaxel θα πρέπει να περιορίζεται σε μονάδες ειδικευμένες στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού εξειδικευμένου στη χρήση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 6.6).

Δοσολογία

Σε καρκίνο του μαστού, σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σε καρκίνο του στομάχου και σε καρκίνο κεφαλής και τραχήλου μπορεί να χρησιμοποιηθεί η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία συνίσταται στην από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως 16 mg δεξαμεθαζόνης ημερησίως (π.χ. 8 mg δύο φορές την ημέρα) για 3 ημέρες, αρχίζοντας 1 ημέρα πριν από τη χορήγηση της docetaxel, εκτός εάν αυτό αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη, όπου γίνεται συνδυασμένη χρήση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, το προκαταρκτικό φαρμακευτικό σχήμα που συνιστάται είναι 8 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη, ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη χρήση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, το προκαταρκτικό φαρμακευτικό σχήμα που συνιστάται είναι 8 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.4).

Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας.

Η docetaxel χορηγείται ως έγχυση 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες.

Καρκίνος του μαστού

Στη συμπληρωματική θεραπεία εγχειρίσιμου και θετικών ή αρνητικών λεμφαδένων καρκίνου του μαστού η συνιστώμενη δοσολογία docetaxel είναι 75 mg/m² χορηγούμενη 1 ώρα μετά από τη

χορήγηση 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους (δοσολογικό σχήμα TAC) (βλ. επίσης «Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής»). Για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού η συνιστώμενη δόση docetaxel χορηγούμενη ως μονοθεραπεία είναι 100 mg/m². Ως θεραπεία πρώτης γραμμής η docetaxel χορηγείται σε δόση 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin (50 mg/m²).

Σε συνδυασμό με trastuzumab η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 100 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες, με την trastuzumab χορηγούμενη εβδομαδιαίως. Στην πιλοτική μελέτη, η αρχική έγχυση docetaxel άρχισε την επόμενη ημέρα από την πρώτη δόση trastuzumab. Οι επόμενες δόσεις docetaxel χορηγήθηκαν αμέσως μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης trastuzumab, εφόσον η προηγούμενη δόση trastuzumab είχε γίνει καλά ανεκτή. Για τη δόση και τη χορήγηση της trastuzumab, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Σε συνδυασμό με capecitabine, η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 75 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες, συνδυαζόμενη με 1.250 mg/m² capecitabine δύο φορές ημερησίως (μέσα σε 30 λεπτά μετά από ένα γεύμα) για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από μία εβδομάδα διακοπής. Για τον υπολογισμό της δόσης capecitabine σύμφωνα με την επιφάνεια σώματος βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία προκειμένου να αντιμετωπιστούν για μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 75 mg/m² docetaxel ακολουθούμενο από 75 mg/m² cisplatin για 30-60 λεπτά. Για τη θεραπεία μετά από αποτυχία προηγούμενης χημειοθεραπείας που βασίζεται σε πλατίνα, η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m² ως μονοθεραπεία.

Καρκίνος του προστάτη

Μεταστατικός ανθεκτικός στον ενουχιισμό καρκίνος του προστάτη

Η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m² docetaxel. 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης χορηγούνται από του στόματος, 2 φορές ημερησίως, συνεχώς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Μεταστατικός ορμονοευαίσθητος καρκίνος του προστάτη

Η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m² docetaxel κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης μπορεί να χορηγηθούν από του στόματος, δύο φορές ημερησίως, συνεχώς.

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 75 mg/m² ως έγχυση 1 ώρας, που ακολουθείται από cisplatin 75 mg/m² ως έγχυση 1 έως 3 ωρών (και τα δύο την πρώτη ημέρα), που ακολουθούνται από 5-fluorouracil 750 mg/m² ημερησίως που χορηγούνται ως 24ωρη συνεχής έγχυση για 5 ημέρες, ξεκινώντας από την αρχή της έγχυσης cisplatin. Η αγωγή επαναλαμβάνεται κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική αγωγή με αντιεμετικά και κατάλληλη ενυδάτωση για τη χορήγηση cisplatin. Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας (βλ. επίσης Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής).

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική αγωγή με αντιεμετικά και κατάλληλη ενυδάτωση (πριν από τη χορήγηση cisplatin και μετά από αυτή). Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας. Όλοι οι ασθενείς που είναι στο σκέλος της docetaxel και στις δύο μελέτες, TAX 323 και TAX 324, έλαβαν προληπτικά αντιβιοτικά.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)
Για τη θεραπεία εισαγωγής του ανεγχείρητου τοπικά προχωρημένου πλακώδους καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου (SCCHN), η συνιστώμενη δόση της docetaxel είναι 75 mg/m² ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας ακολουθούμενη από cisplatin 75 mg/m² εντός 1 ώρας, κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από 5-fluorouracil ως μία συνεχής έγχυση 750 mg/m² την ημέρα για πέντε ημέρες. Αυτό το σχήμα χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας. Έπειτα από τη

χημειοθεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ακτινοθεραπεία.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)
Για τη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με τοπικά προχωρημένο (πρακτικά ανεγχείρητο, χαμηλής πιθανότητας ίαση μέσω εγχείρησης και στόχευση διατήρησης του οργάνου) πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN), η συνιστώμενη δόση της docetaxel είναι 75 mg/m^2 ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από cisplatin 100 mg/m^2 χορηγούμενη με έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες, ακολουθούμενη από 5-fluorouracil ως συνεχής έγχυση 1.000 mg/m^2 ημερησίως από την 1η έως την 4η ημέρα. Αυτό το σχήμα χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Μετά από τη χημειοθεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν χημειοακτινοθεραπεία.

Σχετικά με τις ρυθμίσεις της δόσης της cisplatin και της 5-fluorouracil, βλέπε την αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής

Γενικά

Η docetaxel πρέπει να χορηγείται όταν ο αρχικός αριθμός των ουδετεροφίλων είναι ≥ 1.500 κύτταρα/ mm^3 . Σε ασθενείς οι οποίες κατά τη θεραπεία με docetaxel παρουσίασαν είτε εμπύρετη ουδετεροπενία, αριθμό ουδετεροφίλων < 500 κύτταρα/ mm^3 για περισσότερο από μία εβδομάδα, είτε βαριές ή αθροιστικές δερματικές αντιδράσεις ή βαριά περιφερική νευροπάθεια η δόση της docetaxel θα πρέπει να μειώνεται από 100 mg/m^2 σε 75 mg/m^2 ή/και από 75 σε 60 mg/m^2 . Εάν ένας ασθενής συνεχίζει να παρουσιάζει τις αντιδράσεις αυτές κατά τη χορήγηση 60 mg/m^2 η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Συμπληρωματική θεραπεία καρκίνου του μαστού

Το ενδεχόμενο χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF θα πρέπει να εξετάζεται στις ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία με docetaxel, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (TAC) για καρκίνο του μαστού. Στις ασθενείς οι οποίες παρουσιάζουν εμπύρετη ουδετεροπενία ή/και ουδετεροπενική λοίμωξη θα πρέπει να μειωθεί η δόση docetaxel που λαμβάνουν στα 60 mg/m^2 σε όλους τους επόμενους κύκλους (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Στις ασθενείς που παρουσιάζεται στοματίτιδα 3ου ή 4ου βαθμού πρέπει να μειώνεται η δόση στα 60 mg/m^2 .

Σε συνδυασμό με cisplatin

Σε ασθενείς στους οποίους αρχικά η δόση ήταν 75 mg/m^2 docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και των οποίων οι κατώτερες τιμές των αιμοπεταλίων κατά τον προηγούμενο κύκλο της θεραπείας είναι < 25.000 κύτταρα/ mm^3 ή σε ασθενείς που παρουσιάζουν εμπύρετη ουδετεροπενία ή σε ασθενείς με βαριά, μη αιματολογική τοξικότητα, η δόση της docetaxel στους επόμενους κύκλους πρέπει να μειωθεί σε 65 mg/m^2 . Σχετικά με την τροποποίηση της δόσης της cisplatin, ανατρέξτε στην αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Σε συνδυασμό με capecitabine

- Για τις τροποποιήσεις της δόσης, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine.
- Για ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν την πρώτη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 2 η οποία επιμένει κατά την επόμενη αγωγή με docetaxel/capecitabine, η αγωγή πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η τοξικότητα να μειωθεί σε βαθμού 0-1 και να συνεχιστεί με χορήγηση του 100% της αρχικής δόσης.
- Για ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν τη δεύτερη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 2 ή την πρώτη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 3, οποιαδήποτε χρονική περίοδο κατά τη διάρκεια του θεραπευτικού κύκλου, η θεραπεία πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η τοξικότητα να υποχωρήσει σε βαθμού 0-1, και μετά θα πρέπει να επαναληφθεί η θεραπεία με 55 mg/m^2 docetaxel.
- Για κάθε επακόλουθη εμφάνιση τοξικότητας ή για κάθε τοξικότητα βαθμού 4, η δόση της docetaxel θα πρέπει να διακοπεί.

Για τις τροποποιήσεις της δόσης της trastuzumab, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

Εάν παρουσιαστεί επεισόδιο εμπύρετης ουδετεροπενίας, παρατεταμένης ουδετεροπενίας ή ουδετεροπενικής λοίμωξης ανεξάρτητα από τη χρήση G-CSF, η δόση της docetaxel θα πρέπει να ελαττωθεί από 75 mg/m² σε 60 mg/m². Εάν παρουσιαστούν επακόλουθα επεισόδια επιπλεγμένης ουδετεροπενίας η δόση της docetaxel θα πρέπει να μειωθεί από 60 mg/m² σε 45 mg/m². Σε περίπτωση θρομβοπενίας σταδίου 4 η δόση docetaxel θα πρέπει να ελαττωθεί από 75 σε 60 mg/m². Δεν θα πρέπει να επαναχορηγούνται σε ασθενείς επακόλουθοι κύκλοι docetaxel μέχρις ότου τα ουδετερόφιλα επανέλθουν σε επίπεδο > 1.500 κύτταρα/mm³ και τα αιμοπετάλια επανέλθουν στο επίπεδο των > 100.000 κύτταρα/mm³. Διακόψτε τη θεραπεία εάν αυτές οι τοξικότητες εμμένουν (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστώμενες δοσολογικές τροποποιήσεις για τοξικότητες σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (5-FU):

| Τοξικότητα | Τροποποίηση δόσης |
|------------------------------------|--|
| Διάρροια βαθμού 3 | Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: στη συνέχεια μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%. |
| Διάρροια βαθμού 4 | Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης docetaxel και 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: διακοπή αγωγής. |
| Στοματίτιδα/βλενογονίτιδα βαθμού 3 | Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: διακοπή μόνο της 5-FU, σε όλους τους επακόλουθους κύκλους. Τρίτο επεισόδιο: μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%. |
| Στοματίτιδα/βλενογονίτιδα βαθμού 4 | Πρώτο επεισόδιο: διακοπή μόνο της 5-FU, σε όλους τους επακόλουθους κύκλους. Δεύτερο επεισόδιο: μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%. |

Για τις προσαρμογές της δόσης στη cisplatin και στην 5-fluorouracil, βλ. την αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Στις πιλοτικές μελέτες SCCHN σε ασθενείς, οι οποίοι εμφάνιζαν επιπλεγμένη ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένων παρατεταμένης ουδετεροπενίας, εμπύρετης ουδετεροπενίας ή λοίμωξης), υπήρχε σύσταση για τη χρήση G-CSF για την παροχή προφυλακτικής κάλυψης (π.χ. ημέρα 6-15) σε όλους τους επακόλουθους κύκλους.

Ειδικές κατηγορίες πληθυσμών:

Ασθενείς με ηπατική βλάβη

Με βάση φαρμακοκινητικά δεδομένα για τη docetaxel ως μονοθεραπεία 100 mg/m², σε ασθενείς με αύξηση τόσο στις τιμές των τρανσαμινασών (ALT και/ή AST) 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα (ULN) όσο και στις τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, η προτεινόμενη δοσολογία της docetaxel είναι 75 mg/m² (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης στο πλάσμα > ULN και/ή τιμές ALT και AST 3,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης 6 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για μείωση της δόσεως και η docetaxel δεν πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι απολύτως ενδεικνύμενο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική βλάβη που έλαβαν θεραπεία docetaxel σε συνδυασμό.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil για τη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου, η πιλοτική κλινική μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ALT και/ή AST > 1,5 × ULN σε συνδυασμό με αλκαλική φωσφατάση > 2,5 × ULN, και χολερυθρίνη > 1 × ULN. Για αυτούς τους ασθενείς, δεν

μπορεί να συστηθεί μείωση της δόσης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η docetaxel εκτός εάν ενδείκνυται αυστηρώς. Δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό στις άλλες ενδείξεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TAXOTERE στο ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα σε παιδιά ηλικίας από 1 μηνός έως κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμη εδραιωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του TAXOTERE στον παιδιατρικό πληθυσμό στις ενδείξεις του καρκίνου του μαστού, του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, του καρκίνου του προστάτη, του γαστρικού καρκινώματος και του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, εξαιρουμένου του λιγότερο διαφοροποιημένου ρινοφαρυγγικού καρκινώματος τύπου II και III.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Με βάση μία φαρμακοκινητική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, δεν προκύπτει η ανάγκη ειδικών οδηγιών για τη χρήση της docetaxel σε ηλικιωμένους.

Κατά τον συνδυασμό με capecitabine, σε ασθενείς 60 ετών και άνω, συνιστάται μείωση της αρχικής δόσης της capecitabine στο 75% (βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine).

Τρόπος χορήγησης

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία και χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στο τμήμα 6.1.

Ασθενείς με αρχικό αριθμό ουδετεροφίλων < 1.500 κύτταρα/mm³.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Επίσης ισχύουν οι αντενδείξεις των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, όταν αυτά συνδυάζονται με docetaxel.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε καρκίνο του μαστού και σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή η οποία συνίσταται στην από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως 16 mg dexamethasone ημερησίως (δηλ. 8 mg BID), για 3 ημέρες αρχίζοντας 1 ημέρα πριν από τη χορήγηση της docetaxel, εκτός αν αυτό αντενδείκνυται, δύναται να περιορίσει την κατακράτηση υγρών και τη σοβαρότητα αυτής, καθώς επίσης και τη σοβαρότητα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Σε καρκίνο του προστάτη η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή είναι 8 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.2).

Αιματολογία

Η ουδετεροπενία είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της docetaxel. Ο αριθμός των ουδετεροφίλων πέφτει στις κατώτερες τιμές (ναδίρ) κατά μέσον όρο την έβδομη ημέρα μετά τη χορήγηση της docetaxel, όμως αυτό το διάστημα μπορεί να είναι μικρότερο σε ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί εντατική θεραπευτική αγωγή. Κατά τη διάρκεια της αγωγής με docetaxel πρέπει να διεξάγεται συχνά πλήρης αιματολογικός έλεγχος. Η docetaxel θα πρέπει να επαναχορηγείται στους ασθενείς όταν ο αριθμός των ουδετεροφίλων επανέλθει σε ένα επίπεδο $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε περίπτωση σοβαρής ουδετεροπενίας (< 500 ουδετερόφιλα/mm³ για επτά ή περισσότερες ημέρες) κατά την πορεία μίας συνεδρίας με docetaxel, συνιστάται μείωση της δοσολογίας για τους επόμενους κύκλους θεραπείας ή η χρήση κατάλληλης συμπτωματικής αγωγής για την αντιμετώπισή της (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (TCF), εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε χαμηλότερα ποσοστά όταν οι ασθενείς λάμβαναν προληπτικά G-CSF. Ασθενείς υπό αγωγή με TCF θα πρέπει να λαμβάνουν προληπτικά G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος επιπλεγμένης ουδετεροπενίας (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη). Ασθενείς που λαμβάνουν TCF θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (TAC), εμπύρετη ουδετεροπενία ή/και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκαν σε χαμηλότερα ποσοστά όταν οι ασθενείς λάμβαναν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF. Το ενδεχόμενο χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία με TAC για τον καρκίνο του μαστού προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος επιπλεγμένης ουδετεροπενίας (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη). Ασθενείς που λαμβάνουν TAC θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Γαστρεντερικές αντιδράσεις

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ουδετεροπενία, ιδιαίτερα σε κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών. Αν και η πλειοψηφία των περιπτώσεων εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια του πρώτου ή του δεύτερου κύκλου θεραπείας με σχήμα που περιέχει docetaxel, η εντεροκολίτιδα θα μπορούσε να αναπτυχθεί ανά πάσα στιγμή και θα μπορούσε να οδηγήσει σε θάνατο ήδη από την πρώτη ημέρα που παρουσιάστηκε. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πρώιμες εκδηλώσεις σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.2, 4.4 Αιματολογία και 4.8).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την πιθανότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας ιδιαίτερος κατά τη διάρκεια της πρώτης και της δεύτερης έγχυσης. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να παρατηρηθούν μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της χορήγησης της docetaxel, συνεπώς θα πρέπει να είναι διαθέσιμα τα απαραίτητα μέσα για την αντιμετώπιση υπότασης και βρογχόσπασμου. Στην περίπτωση εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας, τα ήπια συμπτώματα, όπως έξαψη ή εντοπισμένες δερματικές αντιδράσεις, δεν απαιτούν διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, σοβαρές αντιδράσεις όπως σοβαρή υπόταση, βρογχόσπασμος ή γενικευμένο εξάνθημα/ερύθημα, απαιτούν άμεση διακοπή της χορήγησης της docetaxel και κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Ασθενείς που έχουν παρουσιάσει σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας δεν θα πρέπει να υποβληθούν ξανά σε αγωγή με docetaxel. Ασθενείς οι οποίοι έχουν εμφανίσει προηγουμένως αντίδραση υπερευαισθησίας στην πακλιταξέλη μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης αντίδρασης υπερευαισθησίας στη docetaxel, συμπεριλαμβανομένης της αντίδρασης υπερευαισθησίας βαρύτερης μορφής. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας με docetaxel.

Δερματικές αντιδράσεις

Παρατηρήθηκε εντοπισμένο δερματικό ερύθημα των άκρων (παλάμες των χεριών και πέλματα των ποδιών) με οίδημα ακολουθούμενο από απολέπιση. Αναφέρθηκαν σοβαρά συμπτώματα, όπως εξανθήματα ακολουθούμενα από απολέπιση, τα οποία οδήγησαν σε προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της αγωγής με docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.2).

Έχουν αναφερθεί Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις (SCAR) όπως το Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) και η Οξεία Γενικευμένη Εξάνθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) με τη θεραπεία με docetaxel. Οι ασθενείς θα πρέπει να

ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα σοβαρών εκδηλώσεων του δέρματος και να παρακολουθούνται στενά. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή του docetaxel.

Κατακράτηση υγρών

Ασθενείς με σοβαρή κατακράτηση υγρών όπως υπεζωκοτική συλλογή (πλευριτικό εξίδρωμα ή διίδρωμα), περικαρδιακή συλλογή (εξίδρωμα ή διίδρωμα) και ασκίτη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Διαταραχές του αναπνευστικού

Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, διάμεση πνευμονία/πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονική ίνωση και αναπνευστική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί και μπορεί να σχετίζονται με θανατηφόρο έκβαση. Περιστατικά πνευμονίτιδας από ακτινοβολία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ακτινοθεραπεία.

Εάν αναπτυχθούν νέα ή επιδεινωθούν τα πνευμονικά συμπτώματα, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, να διερευνώνται άμεσα και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Η διακοπή της αγωγής με docetaxel συστήνεται μέχρι να είναι διαθέσιμη η διάγνωση. Έγκαιρη χρήση υποστηρικτικών μέτρων φροντίδας μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της κατάστασης. Το όφελος της επανάληψης της θεραπείας με docetaxel θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς που τους έχουν χορηγηθεί 100 mg/m² docetaxel ως μονοθεραπεία και έχουν τιμές τρανσαμινασών (ALT και/ή AST) 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και ταυτοχρόνως εμφανίζουν τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα (ULN), υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως θάνατοι λόγω τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας και γαστρεντερικής αιμορραγίας που μπορεί να είναι θανατηφόρα, εμπύρετης ουδετεροπενίας, λοιμώξεων, θρομβοπενίας, στοματίτιδας και εξασθένησης. Συνεπώς, η προτεινόμενη δοσολογία της docetaxel σε ασθενείς με υψηλές τιμές στις εξετάσεις που διεξάγονται για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας (LFTs) είναι 75 mg/m² και αυτές οι εξετάσεις (LFTs) πρέπει να διεξάγονται στην αρχή της θεραπείας και πριν την έναρξη κάθε κύκλου (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με υψηλές τιμές χολερυθρίνης στο πλάσμα και/ή τιμές ALT και AST 3,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και οι οποίοι ταυτοχρόνως εμφανίζουν τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 6 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για μείωση της δόσεως και η docetaxel δεν θα πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι απολύτως ενδεικνυόμενο.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-Fluorouracil για τη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου, η πιλοτική κλινική μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ALT και/ή AST > 1,5 × ULN σε συνδυασμό με αλκαλική φωσφατάση > 2,5 × ULN, και χολερυθρίνη > 1 × ULN. Για αυτούς τους ασθενείς, δεν μπορεί να συστηθεί μείωση της δόσης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το docetaxel εκτός εάν ενδείκνυται αυστηρώς.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική βλάβη που έλαβαν θεραπεία docetaxel σε συνδυασμό στις άλλες ενδείξεις.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας που έλαβαν θεραπεία docetaxel.

Νευρικό σύστημα

Η ανάπτυξη σοβαρής περιφερικής νευροτοξικότητας απαιτεί μείωση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Καρδιοτοξικότητα

Καρδιακή ανεπάρκεια έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν docetaxel σε συνδυασμό με trastuzumab, ιδιαίτερα μετά από χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη (doxorubicin ή epirubicin). Αυτή μπορεί να είναι μέτρια έως σοβαρή και έχει σχετιστεί με θάνατο (βλ. παράγραφο 4.8).

Όταν οι ασθενείς είναι υποψήφιοι για θεραπεία με docetaxel σε συνδυασμό με trastuzumab θα πρέπει να υποβάλλονται σε αρχική αξιολόγηση της καρδιάς. Η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται περαιτέρω κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. κάθε τρεις μήνες), προκειμένου να βοηθησει στην αναγνώριση των ασθενών που αναπτύσσουν καρδιακή δυσλειτουργία. Για περισσότερες λεπτομέρειες, ανατρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Έχει αναφερθεί κοιλιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας (ενίοτε θανατηφόρος) σε ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με άλλα σχήματα που περιλαμβάνουν δοξορουβικίνη, 5-φθοριουρακίλη και/ή κυκλοφωσφαμίδη (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνιστάται η καρδιολογική εκτίμηση κατά την έναρξη της αγωγής.

Οφθαλμικές διαταραχές

Κυστεοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας (Cystoid macular oedema, CMO) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν docetaxel. Ασθενείς με επηρεασμένη όραση θα πρέπει να υποβληθούν σε άμεση και πλήρη οφθαλμολογική εξέταση. Σε περίπτωση που διαγνωστεί CMO, η αγωγή με docetaxel θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

Δεύτερη πρωτοπαθής κακοήθεια

Έχουν αναφερθεί δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες όταν η docetaxel χορηγήθηκε σε συνδυασμό με αντικαρκινικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες. Οι δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (συμπεριλαμβανομένης της οξείας μυελοβλαστικής λευχαιμίας, του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και του μη Hodgkin λεμφώματος) μπορεί να εμφανιστούν αρκετούς μήνες ή χρόνια μετά τη θεραπεία που περιέχει docetaxel. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο όγκου λύσης

Το σύνδρομο λύσης όγκου έχει αναφερθεί με ντοσεταξέλη μετά τον πρώτο ή τον δεύτερο κύκλο (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο να εμφανίσουν σύνδρομο λύσης όγκου (π.χ. με νεφρική δυσλειτουργία, υπερουριχαιμία, ευμεγέθη όγκο, ταχεία εξέλιξη) πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται η διόρθωση της αφυδάτωσης και η θεραπεία των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Άλλες προειδοποιήσεις

Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας τόσο από τους άνδρες όσο και από τις γυναίκες και για τους άνδρες τουλάχιστον για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Η ταυτόχρονη χρήση docetaxel με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, και βορικοναζόλη) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιπρόσθετες προφυλάξεις ως προς τη χρήση σε συμπληρωματική θεραπεία καρκίνου του μαστού

Επιπεπλεγμένη ουδετεροπενία

Σε ασθενείς οι οποίες παρουσιάζουν επιπεπλεγμένη ουδετεροπενία (παρατεταμένη ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία ή λοίμωξη) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η χρήση G-CSF και η μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Γαστρεντερικές αντιδράσεις

Συμπτώματα όπως πρώιμο κοιλιακό άλγος και ευαισθησία, πυρετός, διάρροια με ή χωρίς ουδετεροπενία μπορεί να είναι πρώιμες εκδηλώσεις σοβαρής τοξικότητας από το γαστρεντερικό και πρέπει να εκτιμώνται και να αντιμετωπίζονται άμεσα.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ)

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και κατά την περίοδο παρακολούθησης. Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με το σχήμα TAC για καρκίνο του μαστού με θετικούς λεμφαδένες, ο κίνδυνος ΣΚΑ έχει δείχθει ότι είναι υψηλότερος κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την αγωγή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Ασθενείς με λεμφαδένες 4+

Επειδή το όφελος που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στην ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) και στη συνολική επιβίωση (OS), η θετική σχέση όφελους/κινδύνου για το TAC σε ασθενείς με λεμφαδένες 4+ δεν καταδείχθηκε πλήρως στην τελική ανάλυση (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι

Προφυλάξεις για χρήση στην επικουρική θεραπεία του καρκίνου του μαστού

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με τη χρήση της docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών.

Προφυλάξεις για χρήση σε ανθεκτικό στον ενουοχισμό καρκίνο του προστάτη

Σε μια μελέτη για καρκίνο του προστάτη, από τους 333 ασθενείς στους οποίους χορηγήτο docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, οι 209 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι και οι 68 ασθενείς ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών. Στους ασθενείς στους οποίους χορηγήτο η docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, η επίπτωση αλλοίωσης των νυχιών που σχετίζεται με τη θεραπεία εμφανίστηκε σε ποσοστό $\geq 10\%$ των ασθενών που ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι έναντι των νεότερων ασθενών. Η επίπτωση πυρετού, διάρροιας, ανορεξίας και περιφερικού οιδήματος που σχετίζεται με τη θεραπεία εμφανίστηκε σε ποσοστό $\geq 10\%$ των ασθενών που ήταν ηλικίας 75 ετών ή και μεγαλύτεροι έναντι εκείνων που ήταν ηλικίας μικρότερης των 65 ετών.

Προφυλάξεις για χρήση σε ορμονο-ευαίσθητο καρκίνο του προστάτη

Σε μία μελέτη για τον ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (STAMPEDE), από τους 545 ασθενείς στους οποίους χορηγήτο docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, οι 296 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι και οι 48 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών ή και μεγαλύτεροι. Περισσότεροι ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών στον σκέλος docetaxel ανέφεραν αντίδραση υπερευαισθησίας, ουδετεροπενία, αναιμία, κατακράτηση υγρών, δύσπνοια και μεταβολές των νυχιών σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Καμία από αυτές τις αυξήσεις σε συχνότητα δεν έφθασε το 10% της διαφοράς με τον σκέλος ελέγχου. Σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς, αναφέρθηκαν ουδετεροπενία, αναιμία, διάρροια, δύσπνοια και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης (τουλάχιστον 10% υψηλότερη).

Προφυλάξεις για χρήση σε αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Μεταξύ των 300 (221 ασθενείς από τη μελέτη φάσης III και 79 ασθενείς από τη μελέτη φάσης II) ασθενών υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil στη μελέτη για τον καρκίνο του στομάχου, 74 ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι και 4 ασθενείς ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Η επίπτωση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μεγαλύτερη στους ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους νεότερους. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών (όλοι οι βαθμοί): λήθαργος, στοματίτιδα, ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε ποσοστά $\geq 10\%$, υψηλότερα σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερους σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς υπό αγωγή με TCF θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 50% κ.ό. αιθανόλη άνυδρη (οινόπνευμα), δηλαδή έως και 395 mg αιθανόλη άνυδρη ανά φιαλίδιο, το οποίο ισοδυναμεί με 10 ml μπύρας ή 4 ml κρασιού. Βλαβερό για εκείνα τα άτομα που πάσχουν από αλκοολισμό.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως είναι οι ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πιθανές επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ποσότητα του οиноπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει τη δράση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι ο μεταβολισμός της docetaxel μπορεί να τροποποιηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών οι οποίες επάγουν, αναστέλλουν ή μεταβολίζονται (και επομένως μπορεί να προκαλέσουν ανταγωνιστική αναστολή του ενζύμου) από το κυτόχρωμα P450-3A όπως ciclosporine, ketoconazole και erythromycin. Κατά συνέπεια, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συγχορήγηση της docetaxel με τα προαναφερθέντα φαρμακευτικά προϊόντα, διότι υπάρχει πιθανότητα σημαντικής αλληλεπίδρασης.

Στην περίπτωση συνδυασμού με αναστολείς του CYP3A4, η εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων από την docetaxel μπορεί να αυξηθεί, ως αποτέλεσμα του μειωμένου μεταβολισμού. Εάν η ταυτόχρονη χρήση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 (π.χ., κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, και βορικοναζόλη) δεν μπορεί να αποφευχθεί, απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση και μία προσαρμογή της δοσολογίας της docetaxel μπορεί να είναι κατάλληλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη με 7 ασθενείς, η συγχορήγηση docetaxel με τον ισχυρό CYP3A4 αναστολέα κετοκοναζόλη οδηγεί σε μία σημαντική μείωση στην κάθαρση docetaxel κατά 49%.

Η φαρμακοκινητική της docetaxel σε παρουσία πρεδνιζόνης μελετήθηκε σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Η docetaxel μεταβολίζεται από το CYP3A4 ενώ η πρεδνιζόνη είναι γνωστό ότι επάγει το CYP3A4. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel.

Η docetaxel συνδέεται ισχυρώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (> 95%). Αν και η πιθανότητα *in vivo* αλληλεπίδρασης της docetaxel με ταυτόχρονα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν έχει διερευνηθεί επίσημα, *in vitro* μελέτες αλληλεπίδρασης της docetaxel με παράγοντες που συνδέονται ισχυρά με τις πρωτεΐνες, όπως erythromycin, diphenhydramine, propranolol, propafenone, phenytoin, salicylate, sulfamethoxazole και sodium valproate, δεν επηρέασαν την πρωτεϊνική σύνδεση της docetaxel. Επιπροσθέτως, η dexamethasone δεν επηρέασε την πρωτεϊνική σύνδεση της docetaxel. Η docetaxel δεν επηρέασε την πρωτεϊνική σύνδεση της διγλιτοξίνης.

Οι φαρμακοκινητικές της docetaxel, της doxorubicin και της κυκλοφωσφαμίδης δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση τους. Περιορισμένα δεδομένα από μια μη ελεγχόμενη μελέτη υποδεικνύουν μια αλληλεπίδραση μεταξύ της docetaxel και της carboplatin. Κατά τον συνδυασμό με docetaxel, η κάθαρση της carboplatin ήταν κατά 50% περίπου υψηλότερη συγκρινόμενη με τις τιμές που είχαν αναφερθεί κατά τη μονοθεραπεία με carboplatin.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν πληροφορίες από τη χρήση της docetaxel σε έγκυες γυναίκες. Σε αρουραίους και κουνέλια φάνηκε ότι η docetaxel είναι εμβρυοτοξική και μειώνει τη γονιμότητα στους αρουραίους. Όπως και άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα έτσι και η docetaxel μπορεί να προκαλέσει

βλάβες στο έμβρυο όταν χορηγηθεί σε εγκύους. Κατά συνέπεια, η docetaxel δεν πρέπει να χορηγείται στην περίοδο της εγκυμοσύνης εκτός εάν ενδείκνυται σαφώς.

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε ηλικία τεκνοποίησης και λαμβάνουν docetaxel πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες και να ειδοποιούν εγκαίρως τον ιατρό τους σε περίπτωση που αυτό συμβεί.

Θηλασμός

Η docetaxel είναι μία λιπόφιλη ουσία αλλά δεν είναι γνωστό κατά πόσο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο νεογνό, ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με docetaxel.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Πρέπει να χρησιμοποιείται μία αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Γονιμότητα

Σε μη κλινικές μελέτες, η docetaxel παρουσιάζει γονοτοξικότητα και μπορεί να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Επομένως, σε άνδρες που λαμβάνουν docetaxel συστήνεται να μην αποκτήσουν παιδιά κατά τη διάρκεια και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία και να συμβουλευτούν σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος πριν τη θεραπεία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η ποσότητα του οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Επομένως οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για την πιθανή επίπτωση της ποσότητας του αλκοόλ και τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων, και να λαμβάνουν συμβουλές ώστε να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα εάν εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας για όλες τις ενδείξεις

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν ότι είναι πιθανό ή δυνατό να συνδέονται με τη χορήγηση της docetaxel συλλέχθηκαν από:

- 1.312 και 121 ασθενείς που έλαβαν 100 mg/m² και 75 mg/m² docetaxel ως μονοθεραπεία, αντίστοιχα.
- 258 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin.
- 406 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin.
- 92 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με την docetaxel σε συνδυασμό με την trastuzumab.
- 255 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με capecitabine.
- 332 ασθενείς (TAX327) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη (παρουσιάζονται οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).
- 1276 ασθενείς (744 και 532 από την TAX 316 και την GEICAM 9805 αντίστοιχα) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (παρουσιάζονται οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).
- 300 ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα στομάχου (221 ασθενείς από τη μελέτη φάσης III και 79 ασθενείς από τη μελέτη φάσης II) που λάμβαναν docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (εμφανίστηκαν κλινικά σημαντικές σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες).

- 174 και 251 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (παρουσιάζονται οι κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).
- 545 ασθενείς (μελέτη STAMPEDE) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και ADT.

Αυτές οι αντιδράσεις περιγράφονται εφαρμόζοντας τα Κριτήρια Συνήθους Τοξικότητας του National Institute of Canada (NCI) (βαθμός 3 = G3·βαθμός 3-4 = G3/4·βαθμός 4 = G4), την ορολογία COSTART και MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις της docetaxel μόνο είναι: ουδετεροπενία [η οποία ήταν αντιστρεπτή και μη αθροιστική· Ο μέσος χρόνος για την πτώση στην ελάχιστη τιμή ήταν 7 ημέρες και η μέση διάρκεια της σοβαρής ουδετεροπενίας (< 500 ουδετερόφιλα/ mm^3) ήταν 7 ημέρες.], αναιμία, αλωπεκία, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, διάρροια και εξασθένηση. Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της docetaxel μπορεί να αυξηθεί όταν η docetaxel χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Για το συνδυασμό με την trastuzumab παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες (όλοι οι βαθμοί) που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 10\%$. Παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (40% έναντι 31%) και ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 4 (34% έναντι 23%) στο σκέλος του συνδυασμού με την trastuzumab συγκρινόμενο με την docetaxel ως μονοθεραπεία.

Για το συνδυασμό με capecitabine, παρουσιάζονται οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή ($\geq 5\%$) και αναφέρθηκαν σε μία μελέτη φάσης III σε ασθενείς με καρκίνο μαστού στις οποίες είχε αποτύχει η θεραπεία με ανθρακυκλίνη (βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine).

Για το συνδυασμό με ADT και με πρεδνιζόνη ή με πρεδνιζολόνη (μελέτη STAMPEDE) παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των 6 κύκλων θεραπείας με docetaxel και έχουν τουλάχιστον 2% υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στο σκέλος θεραπείας με docetaxel συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου, χρησιμοποιώντας την CTCAE κλίμακα βαθμολόγησης.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται συχνά με docetaxel:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν γενικά εμφανιστεί λίγα λεπτά μετά την έναρξη της έγχυσης της docetaxel ενώ συνήθως ήταν ήπιες έως μέτριες. Τα συχνότερα αναφερθέντα συμπτώματα είναι έξαψη, εξάνθημα με ή χωρίς κνησμό, σφίξιμο στο στήθος, οσφυαλγία, δύσπνοια και πυρετός ή ρίγη. Οι σοβαρές αντιδράσεις χαρακτηρίστηκαν από υπόταση και/ή βρογχόσπασμο ή γενικευμένο εξάνθημα/ερύθημα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η εμφάνιση σοβαρής περιφερικής νευροτοξικότητας απαιτεί ελάττωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Ήπια έως μέτρια νευροαισθητικά σημεία που χαρακτηρίζονται από παραισθησία, δυσαισθησία ή άλγος συμπεριλαμβανομένου αισθήματος καύσου. Νευροκινητικά φαινόμενα που χαρακτηρίζονται κυρίως από αδυναμία.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Αναστρέψιμες δερματικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν και χαρακτηρίστηκαν γενικά ως ήπιες ή μέτριες. Αντιδράσεις χαρακτηριζόμενες από εξάνθημα στο οποίο συμπεριλαμβάνονται εντοπισμένα εξανθήματα κυρίως στα πόδια και στα χέρια (συμπεριλαμβανόμενου σοβαρού συνδρόμου στα χέρια και στα πόδια), όπως επίσης και στους βραχίονες, το πρόσωπο ή το θώρακα και συχνά συνοδεύονται από κνησμό. Γενικά τα εξανθήματα εμφανίζονται εντός μιας εβδομάδας από την έγχυση docetaxel. Λιγότερο συχνά αναφέρθηκαν σοβαρά συμπτώματα, όπως εξανθήματα ακολουθούμενα από απολέπιση, τα οποία σπανίως οδήγησαν σε προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της αγωγής με docetaxel (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Σοβαρές διαταραχές στα νύχια που χαρακτηρίζονται από υπόχρωση ή υπέρχρωση και ορισμένες φορές από άλγος και ονυχόλυση.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Οι αντιδράσεις της θέσης έγχυσης ήταν γενικά ήπιες και συμπεριέλαβαν υπέρχρωση, φλεγμονή, ερυθρότητα ή ξηρότητα του δέρματος, φλεβίτιδα ή εξαγγείωση και φλεβική εξοίδηση. Έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών συμπεριλαμβανομένων συμβαμάτων όπως περιφερικό οίδημα και λιγότερο συχνά υπεζωκοτική συλλογή, περικαρδιακή συλλογή, ασκίτης και αύξηση βάρους. Το περιφερικό οίδημα συνήθως αρχίζει από τα κάτω άκρα και μπορεί να γενικευθεί μαζί με αύξηση βάρους 3 κιλών ή παραπάνω. Η κατακράτηση υγρών είναι αθροιστική όσον αφορά τη συχνότητα και τη σοβαρότητα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για το TAXOTERE 100 mg/m² ως μονοθεραπεία

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοιμώξεις (G3/4: 5,7%, συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας και της πνευμονίας, θανατηφόρες στο 1,7% των περιπτώσεων) | Λοίμωξη σχετιζόμενη με G4 ουδετεροπενία (G3/4: 4,6%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G4: 76,4%), Αναιμία (G3/4: 8,9%), Εμπύρετη ουδετεροπενία | Θρομβοπενία (G4: 0,2%) | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Υπερευαισθησία (G3/4: 5,3%) | | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3: 4,1%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 4%), Δυσγευσία (σοβαρή: 0,07%) | | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 0,7%) | Καρδιακή ανεπάρκεια |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|---|-----------------------------------|
| Αγγειακές διαταραχές | | Υπόταση, Υπέρταση, Αιμορραγία | |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Δύσπνοια (σοβαρή: 2,7%) | | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Στοματίτιδα (G3/4: 5,3%), Διάρροια (G3/4: 4%), Ναυτία (G3/4: 4%), Έμετος (G3/4: 3%) | Δυσκοιλιότητα (σοβαρή: 0,2%), Κοιλιακό άλγος (σοβαρό: 1%), Αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα (σοβαρή: 0,3%) | Οισοφαγίτιδα (σοβαρή: 0,4%) |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Δερματικές αντιδράσεις (G3/4: 5,9%), Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 2,6%) | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία (σοβαρή: 1,4%) | Αρθραλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 6,5%), Εξασθένηση (σοβαρή: 11,2%), Άλγος | Αντιδράσεις της θέσης έγχυσης, Θωρακικό άλγος που δεν σχετίζεται με την καρδιά (σοβαρό: 0,4%) | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (< 5%), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (< 4%), G3/4 Αύξηση της AST (< 3%), G3/4 Αύξηση της ALT (< 2%) | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για το TAXOTERE 100 mg/m² ως μονοθεραπεία.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: Αιμορραγικά επεισόδια συνδεδεμένα με βαθμού 3/4 θρομβοπενία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Δεδομένα αναστρεψιμότητας είναι διαθέσιμα για το 35,3% των ασθενών που ανέπτυξαν νευροτοξικότητα μετά τη χορήγηση μονοθεραπείας docetaxel 100 mg/m². Αυτά τα περιστατικά αναστράφηκαν αυτομάτως εντός 3 μηνών.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ σπάνιες: Μία περίπτωση αλωπεκίας η οποία δεν ήταν αναστρέψιμη στο τέλος της μελέτης.

Το 73% των δερματικών αντιδράσεων ήταν αναστρέψιμες μέσα σε 21 ημέρες.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Η μέση αθροιστική δόση έως τη διακοπή της θεραπείας ήταν πάνω από 1.000 mg/m² και ο μέσος χρόνος έως την αναστροφή της κατακράτησης υγρών ήταν 16,4 εβδομάδες (εύρος 0 έως 42 εβδομάδες). Η έναρξη μέτριας και σοβαρής κατακράτησης υγρών καθυστερεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προκαταρκτική αγωγή (μέση αθροιστική δόση: 818,9 mg/m²) σε σύγκριση με ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε προκαταρκτική αγωγή (μέση αθροιστική δόση: 489,7 mg/m²). Εντούτοις, έχει αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια των πρώτων κύκλων της θεραπείας.

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα για το TAXOTERE 75 mg/m² ως μονοθεραπεία

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοιμώξεις (G3/4: 5%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G4: 54,2%), Αναιμία (G3/4: 10,8%), Θρομβοπενία (G4: 1,7%) | Εμπύρετη ουδετεροπενία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (όχι σοβαρή) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 0,8%) | Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 2,5%) |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (όχι σοβαρή) |
| Αγγειακές διαταραχές | | Υπόταση |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 3,3%), Στοματίτιδα (G3/4: 1,7%), Έμετος (G3/4: 0,8%), Διάρροια (G3/4: 1,7%) | Δυσκοιλιότητα |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Δερματικές αντιδράσεις (G3/4: 0,8%) | Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,8%) |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Μυαλγία |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (σοβαρή: 12,4%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,8%), Άλγος | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (< 2%) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 7,8%) | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|---|---|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G4: 91,7%), Αναιμία (G3/4: 9,4%), Εμπύρετη ουδετεροπενία, Θρομβοπενία (G4: 0,8%) | | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (G3/4: 1,2%) | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | | Ανορεξία | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3: 0,4%) | Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0,4%) | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Καρδιακή ανεπάρκεια, Αρρυθμία (όχι σοβαρή) | |
| Αγγειακές διαταραχές | | | Υπόταση |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 5%), Στοματίτιδα (G3/4: 7,8%), Διάρροια (G3/4: 6,2%), Έμετος (G3/4: 5%), Δυσκοιλιότητα | | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,4%), Δερματικές αντιδράσεις (όχι σοβαρές) | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Μυαλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (σοβαρή: 8,1%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 1,2%), Άλγος | Αντιδράσεις της θέσης έγχυσης | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (< 2,5%), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (< 2,5%) | G3/4 Αύξηση της AST (< 1%), G3/4 Αύξηση της ALT (< 1%) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με cisplatin

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 5,7%) | | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G4: 51,5%), Αναιμία (G3/4: 6,9%), Θρομβοπενία (G4: 0,5%) | Εμπύρετη ουδετεροπενία | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Υπερευαισθησία (G3/4: 2,5%) | | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3: 3,7%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 2%) | | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 0,7%) | Καρδιακή ανεπάρκεια |
| Αγγειακές διαταραχές | | Υπόταση (G3/4: 0,7%) | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 9,6%), Έμετος (G3/4: 7,6%), Διάρροια (G3/4: 6,4%), Στοματίτιδα (G3/4: 2%) | Δυσκοιλιότητα | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,7%), Δερματικές αντιδράσεις (G3/4: 0,2%) | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία (σοβαρή: 0,5%) | | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (σοβαρή: 9,9%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,7%), Πυρετός (G3/4: 1,2%) | Αντιδράσεις της θέσης έγχυσης, Άλγος | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (2,1%), G3/4 Αύξηση της ALT (1,3%) | G3/4 Αύξηση της AST (0,5%), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (0,3%) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνου του μαστού για το TAXOTERE 100 mg/m² σε συνδυασμό με trastuzumab

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|-------------------------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 32%), Εμπύρετη ουδετεροπενία (συμπεριλαμβάνεται η ουδετεροπενία που σχετίζεται με τον πυρετό και τη χρήση αντιβιοτικών) ή ουδετεροπενική σηψαιμία | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Αϋπνία | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Παραισθησία, κεφαλαλγία, δυσγευσία, υπαισθησία | |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Δακρύρροια αυξημένη, επιπεφυκίτιδα | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Καρδιακή ανεπάρκεια |
| Αγγειακές διαταραχές | Λεμφοίδημα | |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Επίσταξη, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, ρινοφαρυγγίτιδα, δύσπνοια, βήχας, ρινόρροια | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, ερύθημα, εξάνθημα, διαταραχές των ονύχων | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία, αρθραλγία, άλγος στα άκρα, οστικός πόνος, οσφυαλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση, περιφερικό οίδημα, πυρετός, κόπωση, φλεγμονή βλεννογόνου, άλγος, νόσος ομοιάζουσα με γρίπη, θωρακικό άλγος, ρίγη | Λήθαργος |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Αύξηση σωματικού βάρους | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνου του μαστού για το TAXOTERE 100 mg/m² σε συνδυασμό με trastuzumab

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές: Η τοξικότητα του αίματος ήταν αυξημένη στις ασθενείς που έλαβαν trastuzumab και docetaxel συγκρινόμενη με την docetaxel ως μονοθεραπεία (32% ουδετεροπενία βαθμού 3/4 έναντι 22%, εφαρμόζοντας τα κριτήρια NCI-CTC). Αυτό είναι πιθανό να αποτελεί υποτίμηση της κατάστασης εφόσον η docetaxel μόνη της σε δόση 100 mg/m² είναι γνωστό ότι οδηγεί σε ουδετεροπενία στο 97% των ασθενών, 76% βαθμού 4, με βάση τις χαμηλότερες αιματολογικές εξετάσεις. Η συχνότητα εμπύρετης ουδετεροπενίας/ουδετεροπενικής σηψαιμίας επίσης αυξήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν Herceptin μαζί με docetaxel (23% έναντι 17% των ασθενών που έλαβαν docetaxel ως μονοθεραπεία).

Καρδιακές διαταραχές

Συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε στο 2,2% των ασθενών που έλαβαν docetaxel μαζί με trastuzumab συγκρινόμενη με 0% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε docetaxel ως

μονοθεραπεία. Στο σκέλος της docetaxel μαζί με trastuzumab ποσοστό 64% έλαβαν προηγουμένως ανθρακυκλίνη ως συμπληρωματική θεραπεία σε σύγκριση με ποσοστό 55% στο σκέλος της docetaxel, ως μονοθεραπεία.

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνου του μαστού για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με capecitabine

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | | Καντιντίαση του στόματος (G3/4: < 1%) |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 63%), Αναιμία (G3/4: 10%) | Θρομβοπενία (G3/4: 3%) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 1%), Μειωμένη όρεξη | Αφυδάτωση (G3/4: 2%) |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Δυσγευσία (G3/4: < 1%), Παραισθησία (G3/4: < 1%) | Ζάλη, Κεφαλαλγία (G3/4: < 1%), Περιφερική νευροπάθεια |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Δακρύρροια αυξημένη | |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Φαρυγγολαρυγγικό άλγος (G3/4: 2%) | Δύσπνοια (G3/4: 1%), Βήχας (G3/4: < 1%), Επίσταξη (G3/4: < 1%) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Στοματίτιδα (G3/4: 18%), Διάρροια (G3/4: 14%), Ναυτία (G3/4: 6%), Έμετος (G3/4: 4%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 1%), Κοιλιακό άλγος (G3/4: 2%), Δυσπεψία | Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Ξηροστομία |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Σύνδρομο χεριού-ποδιού (G3/4: 24%), Αλωπεκία (G3/4: 6%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 2%) | Δερματίτιδα, Ερυθρηματώδες εξάνθημα (G3/4: < 1%), Δυσχρωματισμός ονύχων, Ονυχόλυση (G3/4: 1%) |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία (G3/4: 2%), Αρθραλγία (G3/4: 1%) | Άλγος στα άκρα (G3/4: < 1%), Οσφυαλγία (G3/4: 1%) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (G3/4: 3%), Πυρετός (G3/4: 1%), Κόπωση/αδυναμία (G3/4: 5%), Περιφερικό οίδημα (G3/4: 1%) | Λήθαργος, Άλγος |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | Μειωμένο σωματικό βάρος, G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (9%) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον μεταστατικό ανθεκτικό στον ενουχισμό καρκίνου του προστάτη για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με prednisone ή prednisolone

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|------------------------------------|-------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 3,3%) | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|---|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 32%), Αναιμία (G3/4: 4,9%) | Θρομβοπενία (G3/4: 0,6%), Εμπύρετη ουδετεροπενία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (G3/4: 0,6%) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 1,2%), Δυσγευσία (G3/4: 0%) | Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0%) |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Δακρύρροια αυξημένη (G3/4: 0,6%) |
| Καρδιακές διαταραχές | | Μείωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας της καρδιάς (G3/4: 0,3%) |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | | Επίσταξη (G3/4: 0%), Δύσπνοια (G3/4: 0,6%), Βήχας (G3/4: 0%) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 2,4%), Διάρροια (G3/4: 1,2%), Στοματίτιδα/Φαρυγγίτιδα (G3/4: 0,9%), Έμετος (G3/4: 1,2%) | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (όχι σοβαρές) | Αποφολιδωτικό εξάνθημα (G3/4: 0,3%) |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Αρθραλγία (G3/4: 0,3%), Μυαλγία (G3/4: 0,3%) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Κόπωση (G3/4: 3,9%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,6%) | |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον υψηλού κινδύνου τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με prednisone ή prednisolone και ADT (μελέτη STAMPEDE)

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|-------------------------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 12%), Αναιμία Εμπύρετη ουδετεροπενία (G3-4: 15%) | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (G3/4: 1%) |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος | | Διαβήτης (G3-4: 1%) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | | Ανορεξία |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Αϋπνία (G3: 1%) | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|---|
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (\geq G3: 2%) ^a Κεφαλαλγία | Ζάλη |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Θολή όραση |
| Καρδιακές διαταραχές | | Υπόταση (G3: 0%) |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Δύσπνοια (G3: 1%) Βήχας (G3: 0%) Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (G3: 1%) | Φαρυγγίτιδα (G3: 0%) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Διάρροια (G3: 3%) Στοματίτιδα (G3: 0%) Δυσκοιλιότητα (G3: 0%) Ναυτία (G3: 1%) Δυσπεψία Κοιλιακός πόνος (G3: 0%) Μετεωρισμός | Έμετος (G3: 1%) |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία(G3: 3%) ^a Διαταραχές των ονύχων (G3: 1%) | Εξάνθημα |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Λήθαργος (G3-4: 2%) Γριπώδη συμπτώματα (G3: 0%) Εξασθένηση (G3: 0%) Κατακράτηση υγρών | Πυρετός (G3: 1%) Στοματική καντιντίαση Υπασβεστιαμία (G3: 0%) Υποφωσφαταιμία (G3-4: 1%) Υποκαλιαιμία (G3: 0%) |

^a Από τη μελέτη GETUG AFU15

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στην επικουρική θεραπεία με TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin και cyclophosphamide σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικούς λεμφαδένες (TAX 316) ή αρνητικούς λεμφαδένες (GEICAM 9805) - συγκεντρωτικά δεδομένα

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 2,4%), Ουδετεροπενική λοίμωξη (G3/4: 2,6%) | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|---|--|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Αναιμία (G3/4: 3%), Ουδετεροπενία (G3/4: 59,2%), Θρομβοπενία (G3/4: 1,6%), Εμπύρετη ουδετεροπενία (G3/4: NA) | | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (G3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 1,5%) | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Δυσγευσία (G3/4: 1,5%), Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: <0,1%) | Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0%) | Συγκοπή (G3/4: 0%) Νευροτοξικότητα (G3/4: 0%) Υπνηλία (G3/4: 0%) |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Επιπεφυκίτιδα (G3/4: <0,1%) | Αυξημένη δακρύρροια (G3/4: <0,1%), | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 0,2%), | |
| Αγγειακές διαταραχές | Εξάψεις (G3/4: 0,5%) | Υπόταση (G3/4: 0%) Φλεβίτιδα (G3/4: 0%), | Λεμφοίδημα (G3/4: 0%) |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | | Βήχας (G3/4: 0%) | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 5,0%), Στοματίτιδα (G3/4: 6,0%), Έμετος (G3/4: 4,2%), Διάρροια (G3/4: 3,4%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 0,5%) | Κοιλιακό άλγος (G3/4: 0,4%) | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (εμμένουσα: <3%), Διαταραχή του δέρματος (G3/4: 0,6%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 0,4%) | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία (G3/4: 0,7%), Αρθραλγία (G3/4: 0,2%) | | |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Αμηνόρροια (G3/4: NA) | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|--|--|-----------------------------------|
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (G3/4: 10,0%), Πυρετός (G3/4: NA), Περιφερικό οίδημα (G3/4: 0,2%) | | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | Αύξηση σωματικού βάρους (G3/4: 0%) Μείωση σωματικού βάρους (G3/4: 0,2%) | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στην επικουρική θεραπεία με TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin και cyclophosphamide σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικούς λεμφαδένες (TAX 316) ή αρνητικούς λεμφαδένες (GEICAM 9805)

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Στη μελέτη TAX316 η περιφερική αισθητική νευροπάθεια εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 84 ασθενείς (11,3%) στο σκέλος TAC και σε 15 ασθενείς (2 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών), παρατηρήθηκε ότι η περιφερική αισθητική νευροπάθεια συνεχιζόταν σε 10 ασθενείς (1,3%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,3%) στο σκέλος FAC.

Στη μελέτη GEICAM 9805, η περιφερική αισθητική νευροπάθεια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 10 ασθενείς (1,9%) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η περιφερική αισθητική νευροπάθεια συνεχιζόταν σε 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Καρδιακές διαταραχές

Στη μελέτη TAX316, 26 ασθενείς (3,5%) στο σκέλος TAC και 17 ασθενείς (2,3%) στο σκέλος FAC εμφάνισαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Όλες εκτός από μια ασθενή σε κάθε σκέλος διαγνώστηκαν με ΣΚΑ σε περισσότερο από 30 ημέρες από την περίοδο της αγωγής. Δύο ασθενείς στο σκέλος TAC και 4 ασθενείς στο σκέλος FAC απεβίωσαν λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.

Στη μελέτη GEICAM 9805, 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος FAC ανέπτυξαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατά την περίοδο παρακολούθησης. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), καμία ασθενής στο σκέλος TAC δεν είχε ΣΚΑ και 1 ασθενής στο σκέλος TAC απεβίωσε λόγω διατατικής μυοκαρδιοπάθειας και παρατηρήθηκε ότι η ΣΚΑ συνεχιζόταν σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Στη μελέτη TAX316, αλωπεκία που επέμεινε στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας παρατηρήθηκε σε 687 από τους 744 ασθενείς (92,3%) σε TAC και σε 645 από τους 736 ασθενείς (87,6%) σε FAC.

Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) η αλωπεκία παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 29 ασθενείς TAC (3,9%) και 16 ασθενείς FAC (2,2%). Στη μελέτη GEICAM 9805 αλωπεκία που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 49 ασθενείς (9,2%) στο σκέλος TAC και σε 35 ασθενείς (6,7%) στο σκέλος FAC. Η αλωπεκία που σχετιζόταν με το φάρμακο της μελέτης ξεκίνησε ή επιδεινώθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης σε 42 ασθενείς (7,9%) στο σκέλος TAC και σε 30 ασθενείς (5,8%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η αλωπεκία συνεχιζόταν σε 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Στη μελέτη TAX316 αμηνόρροια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 202 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (27,2%) και 125 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (17,0%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι η αμηνόρροια συνεχιζόταν σε 121 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (16,3%) και σε 86 ασθενείς στο σκέλος FAC (11,7%).

Στη μελέτη GEICAM 9805 αμηνόρροια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 18 ασθενείς (3,4 %) στο σκέλος TAC και σε 5 ασθενείς (1,0 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η αμηνόρροια συνεχιζόταν σε 7 ασθενείς (1,3%) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος FAC.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Στη μελέτη TAX316 περιφερικό οίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας παρατηρήθηκε σε 119 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (16,0%) και 23 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (3,1%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών), το περιφερικό οίδημα συνεχιζόταν σε 19 ασθενείς στο σκέλος TAC (2,6%) και σε 4 ασθενείς στο σκέλος FAC (0,5%).

Στη μελέτη TAX316 λεμφοίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 11 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (1,5%) και 1 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (0,1%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι το λεμφοίδημα συνεχιζόταν σε 6 ασθενείς στο σκέλος TAC (0,8%) και σε 1 ασθενή στο σκέλος FAC (0,1%).

Στη μελέτη TAX316 εξασθένιση που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 236 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (31,7%) και 180 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (24,5%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι η εξασθένιση συνεχιζόταν σε 29 ασθενείς στο σκέλος TAC (3,9%) και σε 16 ασθενείς στο σκέλος FAC (2,2%).

Στη μελέτη GEICAM 9805 περιφερικό οίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), καμία ασθενής (0%) στο σκέλος TAC δεν είχε περιφερικό οίδημα και παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC. Το λεμφοίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 5 ασθενείς (0,9%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, παρατηρήθηκε ότι το λεμφοίδημα συνεχιζόταν σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Η εξασθένιση που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 12 ασθενείς (2,3 %) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, παρατηρήθηκε ότι η εξασθένιση συνεχιζόταν σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος FAC.

Οξεία λευχαιμία/Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης στη μελέτη TAX316, οξεία λευχαιμία αναφέρθηκε σε 3 από τις 744 ασθενείς (0,4%) σε TAC και σε 1 από τις 736 ασθενείς (0,1%) σε FAC. Μία ασθενής στο σκέλος TAC (0,1%) και 1 ασθενής στο σκέλος FAC (0,1%) απεβίωσαν λόγω AML κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών). Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο αναφέρθηκε σε 2 από τις 744 ασθενείς (0,3%) σε TAC και σε 1 από τις 736 ασθενείς (0,1%) σε FAC.

Μετά από περίοδο παρακολούθησης 10 ετών της μελέτης GEICAM 9805, οξεία λευχαιμία παρουσιάστηκε σε 1 από τις 532 (0,2%) ασθενείς στο σκέλος TAC. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά σε

ασθενείς στο σκέλος FAC. Δεν διαγνώστηκε καμία ασθενής με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σε καμία από τις ομάδες θεραπείας.

Επιπλοκές της ουδετεροπενίας

Ο πίνακας που δίνεται πιο κάτω καταδεικνύει ότι η επίπτωση της ουδετεροπενίας βαθμού 4, της εμπύρετης ουδετεροπενίας και της ουδετεροπενικής λοίμωξης ήταν μειωμένη σε ασθενείς που λάμβαναν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF αφού κατέστη υποχρεωτική στο σκέλος TAC - μελέτη GEICAM.

Ουδετεροπενικές επιπλοκές σε ασθενείς που λάμβαναν TAC με ή χωρίς πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (GEICAM 9805)

| | Χωρίς πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (n = 111) n (%) | Με πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (n = 421) n (%) |
|-------------------------------------|---|--|
| Ουδετεροπενία (Βαθμού 4) | 104 (93,7) | 135 (32,1) |
| Εμπύρετη ουδετεροπενία | 28 (25,2) | 23 (5,5) |
| Ουδετεροπενική λοίμωξη | 14 (12,6) | 21 (5,0) |
| Ουδετεροπενική λοίμωξη (Βαθμού 3-4) | 2 (1,8) | 5 (1,2) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο αδενοκαρκίνωμα στομάχου για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|---|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Ουδετεροπενική λοίμωξη, Λοίμωξη (G3/4: 11,7%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Αναιμία (G3/4: 20,9%), Ουδετεροπενία (G3/4: 83,2%), Θρομβοπενία (G3/4: 8,8%), Εμπύρετη ουδετεροπενία | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Υπερευαισθησία (G3/4: 1,7%) | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 11,7%) | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 8,7%) | Ζάλη (G3/4: 2,3%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 1,3%) |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Δακρύρροια αυξημένη (G3/4: 0%) |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (G3/4: 0%) |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 1,0%) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Διάρροια (G3/4: 19,7%), Ναυτία (G3/4: 16%), Στοματίτιδα (G3/4: 23,7%), | Δυσκοιλιότητα (G3/4: 1,0%), Γαστρεντερικό άλγος (G3/4: 1,0%), |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|--|---|
| | Έμετος (G3/4: 14,3%) | Οισοφαγίτιδα/δυσφαγία/οδονοφαγία (G3/4: 0,7%) |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (G3/4: 4,0%) | Εξάνθημα κνησμών (G3/4: 0,7%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 0,7%), Δερματική απολέπιση (G3/4: 0%) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Λήθαργος (G3/4: 19,0%), Πυρετός (G3/4: 2,3%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή/απειλητική για τη ζωή: 1%) | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο αδενοκαρκίνωμα στομάχου για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε 17,2% και 13,5% των ασθενών αντίστοιχα, ανεξάρτητα από τη χρήση G-CSF. Το G-CSF χρησιμοποιήθηκε για δευτερογενή πρόληψη σε 19,3% των ασθενών (10,7% των κύκλων). Εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε 12,1% και 3,4% των ασθενών αντίστοιχα όταν οι ασθενείς έλαβαν προληπτικά G-CSF, σε 15,6% και 12,9% των ασθενών χωρίς προληπτική χρήση G-CSF (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-φθοριοουρακίλη

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 6,3%), Ουδετεροπενική λοίμωξη | | |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες) | | Καρκινικό άλγος (G3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G 3/4: 76,3%), Αναιμία (G 3/4: 9,2%), Θρομβοπενία (G 3/4: 5,2%) | Εμπύρετη ουδετεροπενία | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (όχι σοβαρή) | |
| Διαταραχές του | Ανορεξία (G3/4: 0,6%) | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|---|-----------------------------------|
| μεταβολισμού και της θρέψης | | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Δυσγευσία/Παροσμία, Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G 3/4: 0,6%) | Ζάλη | |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Αυξημένη δακρύρροια, Επιπεφυκίτιδα | |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Ισχαιμία του μυοκαρδίου (G3/4: 1,7%) | Αρρυθμία (G3/4: 0,6%) |
| Αγγειακές διαταραχές | | Φλεβική διαταραχή (G3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G 3/4: 0,6%), Στοματίτιδα (G 3/4: 4,0%), Διάρροια (G 3/4: 2,9%), Έμετος (G 3/4: 0,6%) | Δυσκοιλιότητα, Οισοφαγίτιδα / δυσφαγία / οδυνοφαγία (G 3/4: 0,6%), Κοιλιακό άλγος, Δυσπεψία, Αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα (G 3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (G 3/4: 10,9%) | Κνησμώδες εξάνθημα, Ξηροδερμία, Απολέπιση (G 3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Μυαλγία (G 3/4: 0,6%) | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Λήθαργος, Πυρεξία (G 3/4: 0,6%), Κατακράτηση υγρών, Οίδημα | | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | Αύξηση σωματικού βάρους | |

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 3,6%) | Ουδετεροπενική λοίμωξη | |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες) | | Καρκινικό άλγος (G3/4: 1,2%) | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|-----------------------------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 83,5%), Αναιμία (G3/4: 12,4%), Θρομβοπενία (G3/4: 4,0%), Εμπύρετη ουδετεροπενία | | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | | Υπερευαισθησία |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 12,0%) | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Δυσγευσία/Παροσμία (G3/4: 0,4%), Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 1,2%) | Ζάλη (G3/4: 2,0%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0,4%) | |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Αυξημένη δακρύρροια | Επιπεφυκίτιδα |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (G3/4: 1,2%) | | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 2,0%) | Ισχαιμία του μυοκαρδίου |
| Αγγειακές διαταραχές | | | Φλεβική διαταραχή |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 13,9%), Στοματίτιδα (G3/4: 20,7%), Έμετος (G3/4: 8,4%), Διάρροια (G3/4: 6,8%), Οισοφαγίτιδα / δυσφαγία / οδονοφαγία (G3/4: 12,0%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 0,4%) | Δυσπεψία (G3/4: 0,8%), Γαστρεντερικό άλγος (G3/4: 1,2%), Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (G3/4: 0,4%) | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (G3/4: 4,0%), Κνησμώδες εξάνθημα | Ξηροδερμία, Απολέπιση | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Μυαλγία (G3/4: 0,4%) | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Λήθαργος (G3/4: 4,0%), Πυρεξία (G3/4: 3,6%), Κατακράτηση υγρών (G3/4: 1,2%), Οίδημα (G3/4: 1,2%) | | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Μείωση σωματικού βάρους | | Αύξηση σωματικού βάρους |

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Έχουν αναφερθεί δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (συχνότητα μη γνωστές), συμπεριλαμβανομένου του μη Hodgkin λεμφώματος σε σχέση με docetaxel όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες αντικαρκινικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες. Έχουν αναφερθεί οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (συχνότητα όχι συχνές) σε πιλοτικές κλινικές μελέτες σε καρκίνο του μαστού με σχήμα TAC.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Αναφέρθηκαν καταστολή του μυελού των οστών καθώς και άλλες αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Έχει αναφερθεί διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC), συχνά σε συνδυασμό με σηψαιμία ή πολυοργανική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν αναφερθεί ορισμένα περιστατικά αναφυλακτικής καταπληξίας, μερικές φορές θανατηφόρα. Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συχνότητα μη γνωστή) με τη docetaxel σε ασθενείς οι οποίοι είχαν εμφανίσει προηγουμένως αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην πακλιταξέλη.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Κατά τη χορήγηση docetaxel σπάνια έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις σπασμών ή παροδικής απώλειας της συνείδησης. Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται μερικές φορές κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Οφθαλμικές διαταραχές

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παροδικών διαταραχών της όρασης (λάμψεις, σκότωμα) οι οποίες κατά κανόνα εμφανίστηκαν κατά την έγχυση του φαρμακευτικού προϊόντος και σε συνδυασμό με αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Αυτές ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της έγχυσης. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις δακρύρροιας με ή χωρίς επιπεφυκίτιδα καθώς και περιπτώσεις απόφραξης του δακρυϊκού πόρου έχοντας ως επακόλουθο την εμφάνιση υπερβολικών δακρύων. Περιπτώσεις κυστεοειδούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας (CMO) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν docetaxel.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ωτοτοξικότητας, έκπτωσης της ακουστικής οξύτητας και/ή απώλεια ακοής.

Καρδιακές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου. Έχει αναφερθεί κοιλιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας (συχνότητα μη γνωστή), ενίοτε θανατηφόρος, σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με docetaxel σε συνδυασμό με άλλα σχήματα που περιλαμβάνουν δοξορουβικίνη, 5-φθοριουρακίλη και/ή κυκλοφωσφαμίδη.

Αγγειακές διαταραχές

Σπάνια έχουν αναφερθεί φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και περιπτώσεις διαμέσου πνευμονίας/πνευμονίτιδας, διαμέσου πνευμονοπάθειας, πνευμονικής ίνωσης και αναπνευστικής ανεπάρκειας μερικές φορές θανατηφόρες έχουν αναφερθεί σπανίως. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονίτιδας από ακτινοβολία σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα ακτινοθεραπεία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις εντεροκολίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της κολίτιδας, ισχαιμικής κολίτιδας και ουδετεροπενικής εντεροκολίτιδας, με πιθανή θανατηφόρο έκβαση (συχνότητα μη γνωστή). Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά αφυδάτωσης ως συνέπεια γαστρεντερικών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένης της εντεροκολίτιδας και της διάρρηξης του γαστρεντερικού σωλήνα.

Σπάνια αναφέρθηκαν περιπτώσεις ειλεού και εντερικής απόφραξης.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατίτιδας, μερικές φορές θανατηφόρες κατ' αρχήν σε ασθενείς με προϋπάρχουσες διαταραχές του ήπατος.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Περιπτώσεις δερματικού ερυθματώδους λύκου, φυσαλιδωδών ρήξεων όπως πολύμορφο ερύθημα, και σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TNT) και Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) έχουν αναφερθεί με docetaxel. Μεταβολές ομοιάζουσες με σκληρόδερμα, των οποίων συνήθως προηγούνταν το περιφερικό λεμοφοίδημα έχουν αναφερθεί με την docetaxel. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μόνιμης αλωπεκίας (συχνότητα μη γνωστή).

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Νεφρική δυσλειτουργία και νεφρική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί. Σε περίπου 20% αυτών των περιπτώσεων δεν υπήρχαν παράγοντες κινδύνου για οξεία νεφρική ανεπάρκεια όπως συγχορήγηση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων και γαστρεντερικών διαταραχών.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Σπάνια έχουν αναφερθεί φαινόμενα από αναμνηστική ακτινοβολία. Έχει παρατηρηθεί αναμνηστική αντίδραση στη θέση ένεσης σε σημείο προηγούμενης εξαγγείωσης (επανεμφάνιση δερματικής αντίδρασης στο σημείο μιας προηγούμενης εξαγγείωσης μετά τη χορήγηση docetaxel σε διαφορετική θέση) (συχνότητα μη γνωστή).

Η κατακράτηση υγρών δεν συνοδεύτηκε από οξεία περιστατικά ολιγουρίας ή υπότασης. Αφυδάτωση και πνευμονικό οίδημα σπάνια αναφέρθηκαν.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπονατρίαμιας, που σχετίζονται κυρίως με αφυδάτωση, έμετο και πνευμονία. Έχουν παρατηρηθεί υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαίμια και υπασβεστιαίμια, συνήθως σε συνδυασμό με γαστρεντερικές διαταραχές και ιδιαίτερα με διάρροια. Έχει αναφερθεί σύνδρομο λύσης όγκου, δυνητικά θανατηφόρο (μη γνωστή συχνότητα).

Μυοσκελετική διαταραχή

Μυοσίτιδα έχει αναφερθεί με docetaxel (μη γνωστή συχνότητα).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπήρξαν κάποιες αναφορές υπερδοσολογίας. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για τη λήψη υπερβολικής δόσης docetaxel. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να νοσηλεύεται σε ειδική μονάδα κάτω από στενή παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, μπορεί να αναμένεται επίταση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι κύριες αναμενόμενες επιπλοκές υπερδοσολογίας συνίστανται σε καταστολή του μυελού των οστών, περιφερική νευροτοξικότητα και βλεννογονίτιδα. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπευτικώς G-CSF το συντομότερο δυνατό αφού γίνει αντιληπτή η υπερδοσολογία. Άλλα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα θα πρέπει να λαμβάνονται, όπως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ταξάνες, κωδικός ATC: L01CD02

Μηχανισμός δράσης

Η docetaxel είναι αντινεοπλασματικός παράγοντας που δρα προάγοντας τη συνάθροιση της τουμπουλίνης σε σταθερούς μικροσωληνίσκους και αναστέλλει την αποδόμησή τους, προκαλώντας σημαντική ελάττωση της ελεύθερης τουμπουλίνης. Η σύνδεση της docetaxel στους μικροσωληνίσκους δεν μεταβάλλει τον αριθμό των πρωτονηματίων.

Έχει δειχθεί *in vitro* ότι η docetaxel διαρρηγνύει το μικροσωληναριακό δίκτυο των κυττάρων το οποίο είναι απαραίτητο για ζωτικές μιτωτικές και διάμεσης φάσης κυτταρικές λειτουργίες.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η docetaxel έδειξε *in vitro* κυτταροτοξική δράση σε κυτταρικές σειρές προερχόμενες από διάφορους όγκους ποντικών ή ανθρώπου, καθώς επίσης και σε προσφάτως αφαιρεθέντες ανθρώπινους όγκους σε κλώνογενείς δοκιμασίες. Η docetaxel επιτυγχάνει υψηλές ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις με μακρό χρόνο παραμονής στο κύτταρο. Επιπροσθέτως, η docetaxel βρέθηκε ότι είναι δραστική σε μερικές, αλλά όχι σε όλες τις κυτταρικές σειρές, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αυξημένη έκφραση της p-γλυκοπρωτεΐνης ελεγχόμενης από το γονίδιο που ευθύνεται για την ανάπτυξη πολλαπλής αντίστασης σε φάρμακα (multidrug resistance). *In vivo*, η δράση της docetaxel είναι ανεξάρτητη από το θεραπευτικό σχήμα και έχει ευρύ φάσμα αντινεοπλασματικής δράσης σε προχωρημένα μοσχεύματα όγκων ποντικών ή ανθρώπων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Καρκίνος του μαστού

TAXOTERE σε συνδυασμό με *doxorubicin* και *κυκλοφωσφαμίδη*: συμπληρωματική θεραπεία

Ασθενείς με εγχειρίσιμο και θετικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού (TAX 316)

Τα δεδομένα από μια πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη υποστηρίζουν τη χρήση της docetaxel ως συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με εγχειρίσιμο και θετικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού και KPS \geq 80%, ηλικίας 18-70 ετών. Μετά τη στρωματοποίηση βάσει του αριθμού των θετικών λεμφαδένων (1-3, 4+), 1491 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 75 mg/m² docetaxel μία ώρα μετά από τη χορήγηση 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (σκέλος TAC) ή 50 mg/m² doxorubicin ακολουθούμενο από 500 mg/m² fluorouracil και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (σκέλος FAC). Και τα δύο σχήματα χορηγήθηκαν εφάπαξ κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. Η docetaxel χορηγήθηκε με έγχυση, διάρκειας μίας ώρας, ενώ όλα τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως ως δόση εφόδου κατά την 1η ημέρα. Το G-CSF χορηγήθηκε ως δευτερεύουσα πρόληψη σε ασθενείς που παρουσίασαν επιπεπλεγμένη ουδετεροπενία (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή λοίμωξη). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος TAC έλαβαν αντιβιοτική προφυλακτική θεραπεία με ciprofloxacin 500 mg, από του στόματος, δύο φορές ημερησίως για 10 ημέρες, αρχίζοντας από την 5η ημέρα του κάθε κύκλου ή αντίστοιχο αντιβιοτικό. Και στα δύο σκέλη, μετά από τον τελευταίο κύκλο χημειοθεραπείας, οι ασθενείς που είχαν θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων ή/και προγεστερόνης έλαβαν 20 mg ταμοξιφένης ημερησίως για 5 χρόνια. Η συμπληρωματική θεραπεία ακτινοβολίας περιγράφηκε σύμφωνα με τις επίκαιρες κατευθυντήριες οδηγίες των συμμετεχόντων ιδρυμάτων και εφαρμόστηκε σε 69% των ασθενών που έλαβαν TAC και σε 72% των ασθενών που έλαβαν FAC.

Πραγματοποιήθηκαν δύο ενδιάμεσες αναλύσεις και μια τελική ανάλυση. Η πρώτη ενδιάμεση ανάλυση σχεδιάστηκε 3 χρόνια μετά την ημερομηνία κατά την οποία είχε γίνει η στρατολόγηση των μισών ασθενών στη μελέτη. Η δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση έγινε αφότου είχαν καταγραφεί συνολικά 400 συμβάντα DFS, τα οποία οδήγησαν σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 55 μηνών. Η τελική

ανάλυση έγινε όταν όλες οι ασθενείς έφτασαν την επίσκεψη παρακολούθησης των 10 ετών (εκτός εάν είχαν κάποιο συμβάν DFS ή προηγουμένως ήταν αδύνατη η παρακολούθησή τους). Η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) ήταν το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και η Συνολική επιβίωση (OS) ήταν το δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Μια τελική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με μια πραγματική διάμεση παρακολούθηση 96 μηνών. Αποδείχθηκε σημαντικά μεγαλύτερη, ελεύθερη νόσου, επιβίωση στο σκέλος TAC σε σύγκριση με το σκέλος FAC. Η συχνότητα υποτροπών στα 10 χρόνια μειώθηκε στους ασθενείς που έλαβαν το TAC έναντι εκείνων που έλαβαν το FAC (39% έναντι 45%, αντίστοιχα), ήτοι απόλυτη μείωση του κινδύνου σε ποσοστό 6% ($p = 0,0043$). Επίσης η συνολική επιβίωση στα 10 χρόνια αυξήθηκε σημαντικά με το TAC σε σύγκριση με το FAC (76% έναντι 69%, αντίστοιχα), ήτοι απόλυτη μείωση του κινδύνου θανάτου σε ποσοστό 7% ($p = 0,002$). Επειδή το όφελος που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στη DFS και στη OS, η θετική αναλογία οφέλους/κινδύνου για το TAC σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν καταδείχθηκε πλήρως στην τελική ανάλυση.

Συνολικά, τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν θετική αναλογία οφέλους κινδύνου για το TAC συγκριτικά με το FAC.

Αναλύθηκαν οι υποπληθυσμοί των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με το TAC σύμφωνα με τους προοπτικά καθορισμένους κύριους προγνωστικούς παράγοντες:

| Υποπληθυσμός ασθενών | Αριθμός ασθενών | Επιβίωση ελεύθερη νόσου | | | Συνολική επιβίωση | | |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------------|-----------|--------|--------------------|-----------|--------|
| | | Αναλογία κινδύνου* | 95% CI | p = | Αναλογία κινδύνου* | 95% CI | p = |
| Αριθμός θετικών λεμφαδένων | | | | | | | |
| Συνολικά | 745 | 0,80 | 0,68-0,93 | 0,0043 | 0,74 | 0,61-0,90 | 0,0020 |
| 1-3 | 467 | 0,72 | 0,58-0,91 | 0,0047 | 0,62 | 0,46-0,82 | 0,0008 |
| 4+ | 278 | 0,87 | 0,70-1,09 | 0,2290 | 0,87 | 0,67-1,12 | 0,2746 |

*Αναλογία κινδύνου μικρότερη από 1 δεικνύει ότι το TAC συνδέεται με μεγαλύτερη επιβίωση, ελεύθερη νόσου και συνολική επιβίωση έναντι του FAC

Ασθενείς με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία (GEICAM 9805)

Τα δεδομένα από μία πολυκεντρική ανοικτή τυχαιοποιημένη μελέτη υποστηρίζουν τη χρήση του TAXOTERE για τη συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία.

1060 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε 75 mg/m² TAXOTERE χορηγούμενα 1 ώρα μετά από 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (539 ασθενείς στο σκέλος TAC) είτε 50 mg/m² doxorubicin ακολουθούμενα από 500 mg/m² fluorouracil και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (521 ασθενείς στο σκέλος FAC), ως συμπληρωματική θεραπεία των ασθενών με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής σύμφωνα με τα κριτήρια St. Gallen του 1998 (μέγεθος όγκου >2 εκατοστά ή/και ER και PR αρνητικό ή/και υψηλό ιστολογικό/πυρηνικό βαθμό κακοήθειας (βαθμού 2 έως 3) ή/και ηλικία <35 ετών). Αμφότερα τα σχήματα χορηγούνταν μία φορά κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. Το TAXOTERE χορηγείτο ως έγχυση διάρκειας μίας ώρας, ενώ όλα τα υπόλοιπα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνταν ενδοφλεβίως κατά την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες. Η πρωτογενής προφύλαξη με G-CSF κατέστη υποχρεωτική στο σκέλος TAC μετά την τυχαιοποίηση 230 ασθενών. Η επίπτωση ουδετεροπενίας βαθμού 4, εμπύρετης ουδετεροπενίας και ουδετεροπενικής λοίμωξης ήταν μειωμένη σε ασθενείς που έλαβαν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (βλ. παράγραφο 4.8). Σε αμφότερα τα σκέλη, μετά τον τελευταίο κύκλο της χημειοθεραπείας, οι ασθενείς με ER+ ή/και PgR+ όγκους λάμβαναν 20 mg ταμοξιφένης μία φορά την ημέρα για έως και 5 έτη. Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των συμμετεχόντων ιδρυμάτων και εφαρμόστηκε σε 57,3% των ασθενών που έλαβαν TAC και σε 51,2% των ασθενών που έλαβαν FAC.

Μία αρχική ανάλυση και μία επικαιροποιημένη ανάλυση διεξήχθησαν. Η αρχική ανάλυση έγινε όταν

όλοι οι ασθενείς είχαν περίοδο παρακολούθησης μεγαλύτερη των 5 ετών (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 77 μηνών). Η επικαιροποιημένη ανάλυση διενεργήθηκε όταν όλοι οι ασθενείς έφτασαν την επίσκεψη παρακολούθησης των 10 ετών (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών) (εκτός εάν είχαν κάποιο συμβάν DFS ή προηγουμένως ήταν αδύνατη η παρακολούθησή τους). Η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) ήταν το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και η συνολική επιβίωση (OS) ήταν το δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση για το σκέλος TAC σε σύγκριση με το σκέλος FAC. Οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 32% του κινδύνου υποτροπής σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), $p = 0,01$). Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 10 ετών και 5 μηνών, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 16,5% του κινδύνου υποτροπής σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), $p=0,1646$). Τα δεδομένα από την επιβίωση ελεύθερη νόσου δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά αλλά εξακολουθούσαν να συνδέονται με θετική τάση προς όφελος του TAC.

Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών η συνολική επιβίωση (OS) ήταν επίσης μεγαλύτερη στο σκέλος TAC με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC να εμφανίζουν μείωση κατά 24% του κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με το σκέλος FAC (αναλογία κινδύνου = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, $p = 0,29$). Ωστόσο, η κατανομή της OS δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των 2 ομάδων. Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 10 ετών και 5 μηνών, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 9% του κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Το ποσοστό επιβίωσης ήταν 93,7% στο σκέλος TAC και 91,4% στο σκέλος FAC, στο χρονικό σημείο των 8 ετών παρακολούθησης, και 91,3% στο σκέλος TAC και 89% στο σκέλος FAC, στο χρονικό σημείο των 10 ετών παρακολούθησης.

Η θετική αναλογία οφέλους κινδύνου παραμένει αμετάβλητη για το TAC σε σύγκριση με το FAC.

Αναλύθηκαν υποσύνολα ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με TAC σύμφωνα με τους προοπτικά καθορισμένους μείζονες προγνωστικούς παράγοντες στην αρχική ανάλυση (στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών) (βλ. πίνακα πιο κάτω):

Αναλύσεις Υποσυνόλων - Μελέτη Συμπληρωματικής Θεραπείας σε Ασθενείς με Καρκίνο του Μαστού και Αρνητικούς Λεμφαδένες (Ανάλυση Πρόθεσης-προς-Θεραπεία)

| Υποσύνολο ασθενών | Αριθμός ασθενών στην ομάδα TAC | Ελεύθερη Νόσου Επιβίωση | |
|---|--------------------------------|-------------------------|-----------|
| | | Αναλογία κινδύνου* | 95% CI |
| Σύνολο | 539 | 0,68 | 0,49-0,93 |
| Ηλικιακή κατηγορία 1 | | | |
| <50 ετών | 260 | 0,67 | 0,43-1,05 |
| ≥50 ετών | 279 | 0,67 | 0,43-1,05 |
| Ηλικιακή κατηγορία 2 | | | |
| <35 ετών | 42 | 0,31 | 0,11-0,89 |
| ≥35 ετών | 497 | 0,73 | 0,52-1,01 |
| Κατάσταση ορμονικών υποδοχέων | | | |
| Αρνητική | 195 | 0,7 | 0,45-1,1 |
| Θετική | 344 | 0,62 | 0,4-0,97 |
| Μέγεθος όγκου | | | |
| ≤2 εκατοστά | 285 | 0,69 | 0,43-1,1 |
| >2 εκατοστά | 254 | 0,68 | 0,45-1,04 |
| Ιστολογικός βαθμός | | | |
| Βαθμός 1 (περιλαμβάνει μη αξιολογήσιμο βαθμό) | 64 | 0,79 | 0,24-2,6 |

| | | | |
|-----------------------------------|-----|------|-----------|
| Βαθμός 2 | 216 | 0,77 | 0,46-1,3 |
| Βαθμός 3 | 259 | 0,59 | 0,39-0,9 |
| Κατάσταση εμμηνόπαυσης | | | |
| Προεμμηνοπαυσιακή | 285 | 0,64 | 0,40-1 |
| Μετεμμηνοπαυσιακή | 254 | 0,72 | 0,47-1,12 |

*Αναλογία κινδύνου (TAC/FAC) μικρότερη από 1 υποδεικνύει ότι το TAC σχετίζεται με μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση σε σύγκριση με το FAC.

Διερευνητικές αναλύσεις υποομάδων για την ελεύθερη νόσου επιβίωση για ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια χημειοθεραπείας St. Gallen του 2009 – (πληθυσμός ITT) πραγματοποιήθηκαν και παρουσιάζονται πιο κάτω

| | TAC (n=539) | FAC (n=521) | Αναλογία κινδύνου (TAC/FAC) (95% CI) | τιμή του p (p-value) |
|---|-----------------------|-----------------------|--|---------------------------------|
| Υποομάδες | | | | |
| Ικανοποίηση σχετικής ένδειξης για χημειοθεραπεία ^a | | | | |
| Όχι | 18/214 (8,4%) | 26/227 (11,5%) | 0,796 (0,434 - 1,459) | 0,4593 |
| Ναι | 48/325 (14,8%) | 69/294 (23,5%) | 0,606 (0,42 - 0,877) | 0,0072 |

TAC = docetaxel, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ER = υποδοχέας οιστρογόνων

PR = υποδοχέας προγεστερόνης

^a ER/PR-αρνητικός ή βαθμού 3 ή μέγεθος όγκου >5 εκατοστά

Η αναλογία κινδύνου υπολογίστηκε με τη χρήση του υποδείγματος αναλογικών κινδύνων του Cox με την ομάδα θεραπείας ως παράγοντα.

TAXOTERE ως μονοθεραπεία

Δύο τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες φάσης III, οι οποίες περιελάμβαναν σύνολο 326 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες ή 392 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με ανθρακυκλίνες, πραγματοποιήθηκαν με χορήγηση της docetaxel στη συνιστώμενη δοσολογία και το σχήμα 100 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες.

Στις ασθενείς στις οποίες είχε αποτύχει η θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες, η docetaxel συγκρίθηκε με τη doxorubicin (75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες). Χωρίς να επηρεάσει το συνολικό χρόνο επιβίωσης (15 μήνες για τη docetaxel έναντι 14 μηνών για τη doxorubicin, p = 0,38) ή το χρόνο μέχρι την πρόοδο της νόσου (27 εβδομάδες για τη docetaxel έναντι 23 εβδομάδων για τη doxorubicin, p = 0,54), η docetaxel αύξησε το ποσοστό ανταπόκρισης (52% έναντι 37%, p = 0,01) και ελάττωσε το χρόνο ανταπόκρισης (12 εβδομάδες έναντι 23 εβδομάδων, p = 0,007). Τρεις ασθενείς (2%) που ελάμβαναν docetaxel διέκοψαν τη θεραπεία λόγω κατακράτησης υγρών, ενώ 15 ασθενείς (9%) που ελάμβαναν doxorubicin διέκοψαν τη θεραπεία λόγω καρδιακής τοξικότητας (τρεις περιπτώσεις μοιραίας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας).

Στις ασθενείς στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με ανθρακυκλίνες, η docetaxel συγκρίθηκε έναντι του συνδυασμού mitomycin C και vinblastine (12 mg/m² κάθε 6 εβδομάδες και 6 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες). Η docetaxel αύξησε το ποσοστό ανταπόκρισης (33% έναντι 12%, p < 0,0001),

παρέτεινε το χρόνο μέχρι την πρόοδο της νόσου (19 εβδομάδες έναντι 11 εβδομάδων $p = 0,0004$) και παρέτεινε τη συνολική επιβίωση (11 μήνες έναντι 9 μηνών, $p = 0,01$).

Κατά τη διάρκεια των δύο αυτών μελετών φάσης III, το προφίλ ασφαλείας της docetaxel ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε κατά τις μελέτες φάσης II (βλ. παράγραφο 4.8).

Μία ανοικτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III διενεργήθηκε για να συγκρίνει τη μονοθεραπεία με docetaxel και paclitaxel στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε ασθενείς των οποίων η προηγούμενη θεραπεία είχε συμπεριλάβει ανθρακυκλίνη. Ένα σύνολο 449 ασθενών τυχαιοποιήθηκε ώστε να λαμβάνει είτε μονοθεραπεία με docetaxel, 100 mg/m² έγχυση σε 1 ώρα, είτε paclitaxel, 175 mg/m² έγχυση σε 3 ώρες. Και οι δύο αγωγές χορηγήθηκαν κάθε 3 εβδομάδες.

Χωρίς να επηρεαστεί το πρωτεύον τελικό σημείο αξιολόγησης, συνολικό ποσοστό απόκρισης (32% έναντι 25%, $p = 0,10$), η docetaxel παρέτεινε το μέσο χρόνο εξέλιξης της νόσου (24,6 εβδομάδες έναντι 15,6 εβδομάδων, $p < 0,01$) και τη μέση επιβίωση (15,3 μήνες έναντι 12,7 μηνών, $p = 0,03$). Παρατηρήθηκαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 έως 4 με τη μονοθεραπεία με docetaxel (55,4%) σε σύγκριση με το paclitaxel (23,0%).

TAXOTERE σε συνδυασμό με doxorubicin

Πραγματοποιήθηκε μία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, η οποία περιελάμβανε 429 ασθενείς με μεταστατική νόσο που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και στην οποία χορηγήθηκε doxorubicin (50 mg/m²) σε συνδυασμό με docetaxel (75 mg/m²) (σκέλος AT) έναντι doxorubicin (60 mg/m²) σε συνδυασμό με cyclophosphamide (600 mg/m²) (σκέλος AC). Και τα δύο δοσολογικά σχήματα χορηγήθηκαν την ημέρα 1, κάθε 3 εβδομάδες.

- Το χρονικό διάστημα έως την πρόοδο της νόσου (TTP) ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στο σκέλος AT έναντι του αντίστοιχου στο σκέλος AC, $p = 0,0138$. Η διάμεση τιμή του TTP ήταν 37,3 εβδομάδες (95% CI: 33,4 – 42,1) στο σκέλος AT και 31,9 εβδομάδες (95% CI: 27,4 – 36,0) στο σκέλος AC.
- Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος AT έναντι του αντίστοιχου στο σκέλος AC, $p = 0,009$. Το ORR ήταν 59,3% (95% CI: 52,8 – 65,9) στο σκέλος AT έναντι 46,5% (95% CI: 39,8 – 53,2) στο σκέλος AC.

Στη μελέτη αυτή, στο σκέλος AT παρουσιάστηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς ουδετεροπενίας (90% έναντι 68,6%), εμπύρετης ουδετεροπενίας (33,3% έναντι 10%), λοίμωξης (8% έναντι 2,4%), διάρροιας (7,5% έναντι 1,4%), αδυναμίας (8,5% έναντι 2,4%) και άλγους (2,8% έναντι 0%) σε σχέση με το σκέλος AC. Από την άλλη πλευρά, στο σκέλος AC σημειώθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς αναιμίας (15,8% έναντι 8,5%) σε σχέση με το σκέλος AT, και επιπλέον, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς καρδιακής τοξικότητας: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (3,8% έναντι 2,8%), απόλυτη μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας $\geq 20\%$ (13,1% έναντι 6,1%), απόλυτη μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας $\geq 30\%$ (6,2% έναντι 1,1%). Τοξικοί θάνατοι σημειώθηκαν σε 1 ασθενή στο σκέλος AT και σε 4 ασθενείς στο σκέλος AC (1 λόγω σηπτικού shock και 3 λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας).

Η ποιότητα ζωής, όπως αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο EORTC ήταν συγκρίσιμη και σταθερή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της συνέχειας της παρακολούθησης και στα δύο σκέλη.

TAXOTERE σε συνδυασμό με trastuzumab

Η docetaxel σε συνδυασμό με την trastuzumab μελετήθηκε για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν το HER2 και οι οποίες προηγουμένως δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Τυχαιοποιήθηκαν 186 ασθενείς να λάβουν docetaxel (100 mg/m²) μαζί με trastuzumab ή χωρίς αυτή. Προηγουμένως 60% των ασθενών έλαβαν συμπληρωματικά χημειοθεραπεία βασιζόμενη στην ανθρακυκλίνη. Ο συνδυασμός docetaxel με trastuzumab ήταν αποτελεσματικός σε ασθενείς οι οποίες είτε είχαν λάβει προηγουμένως συμπληρωματικά ανθρακυκλίνες είτε όχι. Η κύρια μέθοδος δοκιμασίας που χρησιμοποιήθηκε για να προσδιοριστεί η θετικότητα HER2 σε αυτήν την πιλοτική μελέτη ήταν η ανοσοϊστοχημεία (IHC). Μία

μειονότητα των ασθενών αξιολογήθηκε, εφαρμόζοντας τη φθορίζουσα υβριδοποίηση *in-situ* (FISH). Σε αυτήν τη μελέτη, 87% των ασθενών είχαν νόσο 3+ κατά IHC και 95% των ασθενών που εισήλθαν είχαν νόσο 3+ κατά IHC ή/και FISH θετικό. Στον ακόλουθο πίνακα αναφέρονται περιληπτικά τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα:

| Παράμετρος | Docetaxel μαζί με trastuzumab ¹ | Docetaxel ¹ |
|---|--|----------------------------------|
| | n = 92 | n = 94 |
| Ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI) | 61% (50-71) | 34% (25-45) |
| Μέση διάρκεια ανταπόκρισης (μήνες) (95% CI) | 11,4 (9,2-15,0) | 5,1 (4,4-6,2) |
| Μέσος TTP (μήνες) (95% CI) | 10,6 (7,6-12,9) | 5,7 (5,0-6,5) |
| Μέση επιβίωση (μήνες) (95% CI) | 30,5 ² (26,8-ne) | 22,1 ² (17,6-28,9) |

TTP = Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου, “ne” δεικνύει ότι δεν ήταν δυνατό να υπολογιστεί ή δεν έχει ακόμη επιτευχθεί.

¹Πλήρης ανάλυση (πρόθεση για θεραπεία)

²Υπολογισθείσα μέση επιβίωση

TAXOTERE σε συνδυασμό με capecitabine

Στοιχεία από μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική μελέτη φάσης III υποστηρίζουν τη χρήση της docetaxel σε συνδυασμό με capecitabine, για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο μαστού κατόπιν αποτυχίας κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, η οποία συμπεριλάμβανε μια ανθρακυκλίνη. Σ' αυτή τη μελέτη, 255 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με docetaxel (75 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες) και capecitabine (1250 mg/m² δύο φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα διακοπής). 256 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με docetaxel (100 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες). Η επιβίωση υπερέιχε στο σκέλος συνδυασμού docetaxel + capecitabine (p = 0,0126). Η διάμεση τιμή της επιβίωσης ήταν 442 ημέρες (docetaxel + capecitabine) έναντι 352 ημερών (μονοθεραπεία με docetaxel). Η συνολικά παρατηρούμενη ανταπόκριση στο σύνολο του τυχαιοποιημένου πληθυσμού (αξιολόγηση ερευνητή), ήταν 41,6% (docetaxel + capecitabine) έναντι 29,7% (μονοθεραπεία docetaxel): p = 0,0058. Ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου υπερέιχε στο σκέλος συνδυασμού docetaxel + capecitabine (p < 0,0001). Η διάμεση τιμή του χρόνου μέχρι την εξέλιξη της νόσου ήταν 186 ημέρες (docetaxel + capecitabine) έναντι 128 ημερών (μονοθεραπεία με docetaxel).

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με ή χωρίς ακτινοθεραπεία

Σε μία μελέτη φάσης III, σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, ο χρόνος μέχρι την πρόοδο της νόσου (12,3 εβδομάδες έναντι 7 εβδομάδων) και η ολική επιβίωση ήταν σημαντικά παρατεταμένη για τη docetaxel στα 75 mg/m² σε σύγκριση με την Καλύτερη Υποστηρικτική Αγωγή (Best Supportive Care, BSC). Επίσης το ποσοστό επιβίωσης στον 1-χρόνο ήταν σημαντικά παρατεταμένο για τη docetaxel (40%) έναντι της BSC (16%). Έγινε μικρότερη χρήση οπιοειδών αναλγητικών (p < 0,01), μη οπιοειδών αναλγητικών (p < 0,01), άλλων φαρμακευτικών προϊόντων για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου (p = 0,06) και ακτινοθεραπείας (p < 0,01) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με docetaxel 75 mg/m² σε σύγκριση με αυτούς της BSC. Στους αξιολογήσιμους ασθενείς το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 6,8% και η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 26,1 εβδομάδες.

TAXOTERE σε συνδυασμό με σκευάσματα πλατίνας σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία

Σε μια μελέτη φάσης III, 1.218 ασθενείς με μη χειρουργήσιμο, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σταδίου IIIB ή IV, με KPS 70% ή μεγαλύτερο και οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε 75 mg/m² docetaxel (T) ως έγχυση 1 ώρας, άμεσα ακολουθούμενη από 75 mg/m² cisplatin (Cis) για 30-60 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες (TCis), 75 mg/m² docetaxel ως έγχυση 1 ώρας σε συνδυασμό με carboplatin (Cb) (AUC 6 mg/ml.min) για 30-60 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες είτε σε 25 mg/m² vinorelbine (V) χορηγούμενη για 6-10 λεπτά κατά την 1η, 8η, 15η, 22η ημέρα ακολουθούμενη από 100 mg/m² cisplatin κατά την 1η ημέρα επαναλαμβανόμενων κάθε 4 εβδομάδες κύκλων (VCis).

Στον ακόλουθο πίνακα απεικονίζονται τα στοιχεία επιβίωσης, ο διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη της νόσου και τα ποσοστά ανταπόκρισης για τα δύο σκέλη της μελέτης:

| | TCis n = 408 | VCis n = 404 | Στατιστική επεξεργασία |
|---|-----------------|-----------------|---|
| Συνολική επιβίωση (Πρωτεύον καταληκτικό σημείο): Διάμεση επιβίωση (μήνες) | 11,3 | 10,1 | Αναλογία κινδύνου: 1,122 [97,2% CI: 0,937· 1,342]* |
| Μονοετής επιβίωση (%) | 46 | 41 | Διαφορά στην αγωγή: 5,4% [95% CI: -1,1· 12,0] |
| Διετής επιβίωση (%) | 21 | 14 | Διαφορά στην αγωγή: 6,2% [95% CI: 0,2· 12,3] |
| Διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη της νόσου (εβδομάδες): | 22,0 | 23,0 | Αναλογία κινδύνου: 1,032 [95% CI: 0,876· 1,216] |
| Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (%): | 31,6 | 24,5 | Διαφορά στην αγωγή: 7,1% [95% CI: 0,7· 13,5] |

*: Οι τιμές έχουν διορθωθεί ως προς τις πολλαπλές συγκρίσεις και ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης (στάδιο της ασθένειας και περιοχή που γίνεται η θεραπεία) βάσει του ποσοστού του πληθυσμού των ασθενών το οποίο μπορεί να αξιολογηθεί.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν μεταβολή του άλγους, συνολική βαθμολογία ποιότητας ζωής με βάση το EuroQoL-5D, Κλίμακα Συμπτωμάτων του Καρκίνου του Πνεύμονα και μεταβολές της κατάστασης ικανότητας κατά Karnofsky. Τα αποτελέσματα αυτών των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων ήταν υποστηρικτικά των αντίστοιχων των πρωτευόντων καταληκτικών σημείων.

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού docetaxel/carboplatin δεν μπόρεσε να αποδειχθεί ισοδύναμη αλλά ούτε και κατώτερη συγκρινόμενη με αυτή του συνδυασμού θεραπείας αναφοράς vinorelbine/cisplatin.

Καρκίνος του προστάτη

Μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη σε ασθενείς με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (TAX327). Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 1006 ασθενείς με KPS ≥ 60 στις ακόλουθες ομάδες αγωγής:

- Docetaxel 75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες για 10 κύκλους.
- Docetaxel 30 mg/m² χορηγούμενο εβδομαδιαίως τις πρώτες 5 εβδομάδες σε ένα κύκλο 6 εβδομάδων για 5 κύκλους.
- Μιτοξαντρόνη 12 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες για 10 κύκλους.

Και τα τρία δοσολογικά σχήματα χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, 2 φορές ημερησίως, συνεχώς.

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήτο η docetaxel κάθε 3 εβδομάδες παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε μιτοξαντρόνη. Η αύξηση της επιβίωσης που φάνηκε στο εβδομαδιαίο σκέλος της docetaxel δεν ήταν στατιστικώς σημαντική συγκρινόμενη με το σκέλος ελέγχου της μιτοξαντρόνης. Στον ακόλουθο πίνακα παρατίθενται περιληπτικά τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας των σκελών της docetaxel έναντι του σκέλους ελέγχου:

| Καταληκτικό σημείο | Docetaxel κάθε 3 εβδομάδες | Docetaxel κάθε εβδομάδα | Μιτοξαντρόνη κάθε 3 εβδομάδες |
|------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Αριθμός ασθενών | 335 | 334 | 337 |
| Διάμεση επιβίωση (μήνες) | 18,9 | 17,4 | 16,5 |
| 95% CI | (17-21,2) | (15,7-19) | (14,4-18,6) |
| Αναλογία κινδύνου | 0,761 | 0,912 | -- |
| 95% CI | (0,619-0,936) | (0,747-1,113) | -- |
| Τιμή p ^{†*} | 0,0094 | 0,3624 | -- |
| Αριθμός ασθενών | 291 | 282 | 300 |
| Ποσοστό ανταπόκρισης PSA** (%) | 45,4 | 47,9 | 31,7 |
| 95% CI | (39,5-51,3) | (41,9-53,9) | (26,4-37,3) |
| Τιμή p* | 0,0005 | < 0,0001 | -- |
| Αριθμός ασθενών | 153 | 154 | 157 |
| Ποσοστό ανταπόκρισης άλγους (%) | 34,6 | 31,2 | 21,7 |
| 95% CI | (27,1-42,7) | (24-39,1) | (15,5-28,9) |
| Τιμή p* | 0,0107 | 0,0798 | -- |
| Αριθμός ασθενών | 141 | 134 | 137 |
| Ποσοστό ανταπόκρισης όγκου (%) | 12,1 | 8,2 | 6,6 |
| 95% CI | (7,2-18,6) | (4,2-14,2) | (3-12,1) |
| Τιμή p* | 0,1112 | 0,5853 | -- |

[†] Δοκιμασία στρωματοποίησης log-rank

*Ουδός για στατιστική σημαντικότητα = 0,0175

** PSA: Ειδικό αντιγόνο του προστάτη

Δεδομένου του γεγονότος ότι η docetaxel χορηγούμενη κάθε εβδομάδα εμφάνισε ελαφρώς καλύτερο προφίλ ασφάλειας έναντι της docetaxel χορηγούμενης κάθε 3 εβδομάδες, είναι πιθανό συγκεκριμένοι ασθενείς να μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση της docetaxel κάθε εβδομάδα.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας ως προς τη συνολική ποιότητα ζωής.

Μεταστατικός ορμονοευαίσθητος καρκίνος του προστάτη

MELETH STAMPEDE

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με την καθιερωμένη θεραπεία (ADT) σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, πολλαπλών κέντρων, πολλαπλών σκελών και πολλαπλών σταδίων (MAMS) μελέτη με ένα απλό σχεδιασμό φάσης II/III (STAMPEDE - MRC PR08). Συνολικά 1776 άρρενες ασθενείς εισήχθησαν στα θεραπευτικά σκέλη ενδιαφέροντος:

- Καθιερωμένη θεραπεία + docetaxel 75 mg/m², χορηγούμενο κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους
- Καθιερωμένη θεραπεία μόνο

Το σχήμα με docetaxel χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη 5 mg δύο φορές την ημέρα συνέχεια.

Μεταξύ των 1776 τυχαιοποιημένων ασθενών 1086 (61%) είχαν μεταστατική νόσο, οι 362

τυχαιοποιήθηκαν σε docetaxel σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία, 724 έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία μόνο.

Σε αυτούς τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με docetaxel σε σύγκριση με τις ομάδες της καθιερωμένης θεραπείας μόνο, με διάμεση συνολική επιβίωση 19 μήνες περισσότερο με την προσθήκη της docetaxel στην καθιερωμένη θεραπεία (HR = 0,76,95 % CI = 0,62-0,92, $p = 0,005$).

Τα δεδομένα της αποτελεσματικότητας του σκέλους της docetaxel έναντι του σκέλους ελέγχου σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Η αποτελεσματικότητα της docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και καθιερωμένη θεραπεία στην αντιμετώπιση των ασθενών με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (STAMPEDE)

| Τελικό σημείο | Docetaxel + καθιερωμένη θεραπεία | Καθιερωμένη θεραπεία μόνο |
|--|-------------------------------------|------------------------------|
| Αριθμός ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη | 362 | 724 |
| Διάμεση συνολική επιβίωση (months) | 62 | 43 |
| 95% CI | 51-73 | 40-48 |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | | 0,76 (0,62-0,92) |
| 95% CI | | 0,005 |
| p-value ^a | | |
| Επιβίωση ελεύθερη υποτροπών ^b | | |
| Διάμεσος (months) | 20,4 | 12 |
| 95% CI | 16,8-25,2 | 9,6-12 |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | | 0,66 (0,57-0,76) |
| 95% CI | | < 0,001 |
| p-value ^a | | |

^a p-value υπολογιζόμενη με βάση τη δοκιμασία του δείκτη πιθανότητας και προσαρμοσμένη για όλους τους συντελεστές στρωματοποίησης (εκτός από την κεντρική και προγραμματισμένη ορμονοθεραπεία) και διαστρωματοωμένη σε δοκιμαστική περίοδο

^b Επιβίωση ελεύθερη υποτροπής: χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι την πρώτη απόδειξη τουλάχιστον μιας από τις εξής: βιοχημική υποτροπή (που ορίζεται ως η αύξηση κατά 50% πάνω από τη χαμηλότερη τιμή εντός 24 εβδομάδων και άνω των 4 ng/mL και επιβεβαιωμένο από επανέλεγχο ή θεραπεία); πρόοδος νόσου είτε τοπική, σε λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένες μεταστάσεις; σκελετικό σύμβαμα; ή θάνατος από καρκίνο του προστάτη.

CHAARTED study

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel που χορηγήθηκε στην έναρξη της θεραπείας με στέρηση ανδρογόνου (ADT) σε ασθενείς με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη φάσης III (CHAARTED). Συνολικά, 790 άρρενες ασθενείς εισήχθησαν στις 2 θεραπευτικές ομάδες.

- ADT + docetaxel 75 mg/m² χορηγούμενο στην έναρξη του ADT που χορηγήθηκε κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους
- ADT μόνο

Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα θεραπείας με docetaxel συγκριτικά με την ομάδα ADT μόνο, με διάμεση συνολική επιβίωση 13,6 μήνες περισσότερο με την προσθήκη docetaxel σε ADT (αναλογία κινδύνου = 0,61, διάστημα εμπιστοσύνης 95% = CI = 0,47-0,80, $p = 0,0003$).

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας ή το σκέλος docetaxel έναντι του σκέλους ελέγχου συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Αποτελεσματικότητα της docetaxel και ADT στη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορμόνο-ευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (CHAARTED)

| Τελικό σημείο | Docetaxel +ADT | ADT alone |
|--|----------------|-------------|
| Αριθμός ασθενών | 397 | 393 |
| Διάμεση συνολική επιβίωση (months) | 57,6 | 44,0 |
| Όλοι οι ασθενείς | 49,1-72,8 | 34,4-49,1 |
| 95% CI | 0,61 | -- |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | (0,47-0,80) | -- |
| 95% CI | 0,0003 | -- |
| p-value ^a | | |
| Επιβίωση ελεύθερη υποτροπών | | |
| Διάμεσος (months) | 19,8 | 11,6 |
| 95% CI | 16,7-22,8 | 10,8-14,3 |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,60 | -- |
| 95% CI | 0,51-0,72 | -- |
| p-value* | P<0,0001 | -- |
| PSA ανταπόκριση** στους 6 μήνες - N(%) | 127 (32,0) | 77 (19,6) |
| p-value ^a * | <0,0001 | -- |
| PSA ανταπόκριση** στους 12 μήνες - N(%) | 110 (27,7) | 66 (16,8) |
| p-value ^a * | <0,0001 | -- |
| Χρόνος μέχρι ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη ^b | | |
| Διάμεσος (months) | 20,2 | 11,7 |
| 95% CI | (17,2-23,6) | (10,8-14,7) |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,61 | -- |
| 95% CI | (0,51-0,72) | -- |
| p-value ^a * | <0,0001 | -- |
| Χρόνος μέχρι την κλινική πρόοδο ^c | | |
| Διάμεσος (months) | 33,0 | 19,8 |
| 95% CI | (27,3-41,2) | (17,9-22,8) |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,61 | -- |
| 95% CI | (0,50-0,75) | -- |
| p-value ^a * | <0,0001 | -- |

^a Χρόνος έως τις μεταβλητές συμβάματος: Διαστρωμάτωση δοκιμασίας log-rank.

Μεταβλητές αναλογίας ανταπόκρισης: Ακριβής δοκιμασία κατά Fisher

* p-value για περιγραφικό σκοπό.

** PSA ανταπόκριση: ανταπόκριση Ειδικού Προστατικού Αντογόνου: επίπεδα PSA <0,2 ng/mL σε 2 διαδοχικές μετρήσεις με απόσταση τουλάχιστον 4 εβδομάδες.

^b Χρόνος μέχρι ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη = χρόνος από την τυχαίοποίηση έως την πρόοδο του PSA ή την κλινική εξέλιξη (π.χ., αύξηση των συμπτωματικών οστικών μεταστάσεων, πρόοδος με βάση τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης επί συμπαγών όγκων (RECIST), ή κλινική επιδείνωση λόγω του καρκίνου σύμφωνα με τη γνώμη του Ερευνητή), όποιο συμβεί πρώτο.

^c Ο χρόνος έως την κλινική εξέλιξη = ο χρόνος από την τυχαίοποίηση μέχρι την κλινική εξέλιξη (π.χ., αύξηση των συμπτωμάτων των οστικών μεταστάσεων, εξέλιξη σύμφωνα με τα RECIST; ή κλινική επιδείνωση λόγω του καρκίνου σύμφωνα με τη γνώμη του ερευνητή).

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Μία πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη, διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της docetaxel για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα στομάχου, συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Ένα σύνολο 445 ασθενών με KPS > 70 υπό αγωγή είτε με docetaxel (T) (75 mg/m² την 1η ημέρα) σε συνδυασμό με cisplatin (C) (75 mg/m² την 1η ημέρα) και 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² ημερησίως για 5 ημέρες) ή cisplatin (100 mg/m² την 1η ημέρα) και 5-fluorouracil (1000 mg/m² ημερησίως για 5 ημέρες). Η διάρκεια του θεραπευτικού κύκλου ήταν 3 εβδομάδες για το TCF σκέλος και 4 εβδομάδες για το CF σκέλος. Ο μέσος αριθμός των κύκλων που χορηγούνται ανά ασθενή ήταν 6 (με ένα εύρος από 1-16) για το TCF σκέλος συγκρινόμενο με το 4 (με εύρος από 1-12) για το CF σκέλος. Ο χρόνος για την εξέλιξη της νόσου (Time to progression (TTP)) ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο αξιολόγησης. Η μείωση του κινδύνου εξέλιξης ήταν 32,1% και συνδεόταν με ένα σημαντικά μεγαλύτερο TTP (p = 0,0004) προς όφελος του σκέλους TCF. Η συνολική επιβίωση ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη (p = 0,0201) για το σκέλος TCF με κίνδυνο μείωσης της θνησιμότητας 22,7%. Τα συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου

| Τελικό σημείο | TCF n = 221 | CF n = 224 |
|---|------------------------|-----------------------|
| Μέσος TTP (μήνες) (95% CI) | 5,6 (4,86-5,91) | 3,7 (3,45-4,47) |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI) | 1,473 (1,189-1,825) | |
| *Τιμή p | 0,0004 | |
| Μέσος χρόνος επιβίωσης (μήνες) (95% CI) | 9,2 (8,38-10,58) | 8,6 (7,16-9,46) |
| Εκτίμηση 2 ετών (%) | 18,4 | 8,8 |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI) | 1,293 (1,041-1,606) | |
| *Τιμή p | 0,0201 | |
| Συνολικός ρυθμός απόκρισης (CR+PR) (%) | 36,7 | 25,4 |
| Τιμή p | 0,0106 | |
| Εξέλιξη της νόσου ως καλύτερη συνολικά απόκριση (%) | 16,7 | 25,9 |

*Δοκιμασία στρωματοποίησης log-rank

Η ανάλυση των υποομάδων όπως αυτές ορίστηκαν με βάση την ηλικία, το γένος και τη φυλή ήταν με συνέπεια προς όφελος του σκέλους TCF σε σύγκριση με το σκέλος CF.

Μία ενημερωμένη ανάλυση επιβίωσης που διενεργήθηκε με μέσο χρόνο παρακολούθησης τους 41,6 μήνες δεν έδειξε πλέον μία στατιστικά σημαντική διαφορά, αν και πάντα προς όφελος του TCF δοσολογικού σχήματος και έδειξε ότι το όφελος του TCF έναντι του CF παρατηρήθηκε ξεκάθαρα στο διάστημα επαλήθευσης μεταξύ 18 και 30 μηνών.

Η συνολική ποιότητα ζωής και τα αποτελέσματα κλινικού όφελους έδειξαν με συνέπεια βελτίωση προς όφελος του σκέλους TCF. Ασθενείς υπό αγωγή με TCF είχαν μεγαλύτερο χρόνο για το 5% της οριστικής επιδείνωσης της συνολικής κατάστασης της υγείας στο ερωτηματολόγιο QLQ-C30 (p = 0,0121) και μεγαλύτερο χρόνο για την οριστική επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης κατά Karnofsky (p = 0,0088) σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό αγωγή με CF.

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN) αξιολογήθηκε σε μία φάσης III, πολυκεντρική, ανοικτής αγωγής τυχαιοποιημένη μελέτη (TAX323). Σε αυτή τη μελέτη, 358 ασθενείς με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο SCCHN και κατάσταση απόδοσης κατά WHO 0 ή 1, τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα δύο σκέλη της θεραπείας. Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν 75 mg/m² docetaxel (T), ακολουθούμενη από cisplatin (P) 75 mg/m² ακολουθούμενη από 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² την ημέρα ως μία συνεχή έγχυση για 5 ημέρες. Το σχήμα αυτό χορηγείτο κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας σε περίπτωση παρατήρησης τουλάχιστον μίας ελάσσονος ανταπόκρισης ($\geq 25\%$ μείωση του δισδιάστατου μεγέθους του όγκου) μετά από 2 κύκλους θεραπείας. Κατά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων και ένα μέγιστο μεσοδιάστημα 7 εβδομάδων, οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν ακτινοθεραπεία (RT) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου για 7 εβδομάδες (TPF/RT). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της υπό σύγκριση ουσίας, έλαβαν cisplatin (P) 100 mg/m² ακολουθούμενη από 5-fluorouracil (F) 1.000 mg/m² την ημέρα για 5 ημέρες. Αυτό το σχήμα χορηγείτο κάθε τρεις εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας σε περίπτωση παρατήρησης τουλάχιστον μίας ελάσσονος ανταπόκρισης ($\geq 25\%$ μείωση του δισδιάστατου μεγέθους του όγκου) έπειτα από 2 κύκλους θεραπείας. Κατά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων και ένα μέγιστο μεσοδιάστημα 7 εβδομάδων, οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν ακτινοθεραπεία (RT) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου για 7 εβδομάδες (PF/RT). Τοπικοπεριοχική θεραπεία με ακτινοβολία μεταδιδόταν είτε με ένα συμβατικό κλάσμα (1,8 Gy - 2,0 Gy άπαξ ημερησίως, 5 ημέρες την εβδομάδα για μία συνολική δόση 66 έως 70 Gy), είτε με επιταχυνόμενα/υπερκλασματοποιημένα σχήματα ακτινοθεραπείας (δύο ημερησίως, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 6 ωρών, 5 ημέρες την εβδομάδα). Για τα επιταχυνόμενα σχήματα υπήρχε σύσταση για μία συνολική δόση 70 Gy και για τα υπερκλασματοποιημένα σχήματα για μία συνολική δόση 74 Gy. Η χειρουργική εκτομή επιτρεπόταν έπειτα από τη χημειοθεραπεία, και πριν ή μετά την ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς στο σκέλος TPF έλαβαν αντιβιοτική προφυλακτική θεραπεία με ciprofloxacin 500 mg από του στόματος δύο ημερησίως για 10 ημέρες, ξεκινώντας κατά την ημέρα 5 κάθε κύκλου, ή το ισοδύναμο αυτού. Το κύριο τελικό σημείο αξιολόγησης αυτής της μελέτης, η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS), ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στο σκέλος TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF, $p = 0,0042$ (διάμεση PFS: 11,4 μήνες έναντι 8,3 μηνών, αντίστοιχα) με έναν συνολικό διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 33,7 μηνών. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη υπέρ του σκέλους TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF (διάμεση OS: 18,6 μήνες έναντι 14,5 μηνών, αντίστοιχα) με μία μείωση κατά 28% του κινδύνου θνησιμότητας, $p = 0,0128$. Η αποτελεσματικότητα παρουσιάζεται στον πιο κάτω πίνακα.

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο SCCHN (Ανάλυση Πρόθεσης-Προς-Θεραπεία)

| Τελικό σημείο | Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177 | Cis + 5-FU n = 181 |
|--|---|-------------------------------|
| Διάμεση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (μήνες) (95% CI) | 11,4 (10,1-14,0) | 8,3 (7,4-9,1) |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (95% CI) | 0,70 (0,55-0,89) | |
| *Τιμή p | 0,0042 | |
| Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI) | 18,6 (15,7-24,0) | 14,5 (11,6-18,7) |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI) | 0,72 (0,56-0,93) | |
| **Τιμή p | 0,0128 | |
| Καλύτερη συνολική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία (%) (95% CI) | 67,8 (60,4-74,6) | 53,6 (46,0-61,0) |
| ***Τιμή p | 0,006 | |
| Καλύτερη συνολική ανταπόκριση στη θεραπεία | | |

| | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| της μελέτης [χημειοθεραπεία +/- ακτινοθεραπεία] (%) (95% CI) ***Τιμή p | 72,3 (65,1-78,8) | 58,6 (51,0-65,8) |
| | 0,006 | |
| Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία ± ακτινοθεραπεία (μήνες) (95% CI) Αναλογία κινδύνου (95% CI) **Τιμή p | n = 128 15,7 (13,4-24,6) | n = 106 11,7 (10,2-17,4) |
| | 0,72 (0,52-0,99) 0,0457 | |

Μία αναλογία κινδύνου μικρότερη του 1 ευνοεί το συνδυασμό docetaxel + cisplatin + 5-FU

*Μοντέλο Cox (προσαρμογή για πρωτοπαθή εστία όγκου, κλινικά στάδια T και N και φυσική κατάσταση σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ.)

**Δοκιμασία log-rank

***Δοκιμασία Chi-square

Παράμετροι ποιότητας ζωής

Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με TPF εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη επιδείνωση στη συνολική βαθμολογία υγείας σε σύγκριση με εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με PF (p = 0,01, με χρήση της κλίμακας EORTC QLQ-C30).

Παράμετροι κλινικού οφέλους

Η κλίμακα κατάστασης απόδοσης, για τις υποκλίμακες κεφαλής και τραχήλου (PSS-HN) που σχεδιάστηκαν για να μετρήσουν τη δυνατότητα κατανόησης του λόγου, την ικανότητα του ασθενούς να τρώει σε δημόσιο χώρο και την κανονικότητα της διατροφής, ευνοούσε σημαντικά το σκέλος TPF σε σύγκριση με το PF.

Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης κατά WHO ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στο σκέλος TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF. Η βαθμολογία της έντασης του άλγους βελτιώθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στις δύο ομάδες, υποδηλώνοντας επαρκή διαχείριση του άλγους.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με τοπικά προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN) αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτής αγωγής, φάσης III μελέτη (TAX324). Σε αυτή τη μελέτη, 501 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο SCCHN και κατάσταση απόδοσης κατά WHO 0 ή 1, τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα δύο σκέλη της θεραπείας. Τον πληθυσμό της μελέτης αποτελούσαν ασθενείς με πρακτικά ανεγχείρητη νόσο, ασθενείς με μικρή πιθανότητα ίασης μέσω εγχείρησης και ασθενείς που στόχευαν σε διατήρηση του οργάνου. Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας απευθυνόταν μόνο στα τελικά σημεία επιβίωσης ενώ η επιτυχία προστασίας του οργάνου δεν είχε ανακύψει επίσημα. Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν 75 mg/m² docetaxel (T) με ενδοφλέβια έγχυση την 1η ημέρα ακολουθούμενη από cisplatin (P) 100 mg/m², χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg/m²/ημέρα 5-fluorouracil (F) από την 1η έως την 4η ημέρα. Τα σχήματα επαναλαμβάνονταν κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν χημειοακτινοθεραπεία (CRT) σύμφωνα με το πρωτόκολλο (TPF/CRT). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της υπό σύγκριση ουσίας, έλαβαν cisplatin (P) 100 mg/m² χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg/m²/ημέρα 5-fluorouracil (F) από την 1η έως την 5η ημέρα. Τα σχήματα επαναλαμβάνονταν κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν CRT σύμφωνα με το πρωτόκολλο (PF/CRT).

Οι ασθενείς που ανήκαν και στα δύο σκέλη της θεραπείας επρόκειτο να λάβουν CRT για 7 εβδομάδες ακολουθούμενη από εισαγωγή χημειοθεραπείας με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων και όχι αργότερα από 8 εβδομάδες μετά από την έναρξη του τελευταίου κύκλου (22η – 56η ημέρα του

τελευταίου κύκλου). Κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας χορηγείται carboplatin (AUC 1,5) εβδομαδιαία με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας μίας ώρας για 7 δόσεις το μέγιστο. Η ακτινοβολία μεταδίδεται με εξοπλισμό πολύ υψηλής τάσης, εφαρμόζοντας εφάπαξ ημερήσια κλασματοποίηση (2 Gy την ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα για 7 εβδομάδες, συνολικής δόσης 70-72 Gy). Η επέμβαση στην αρχική θέση της νόσου ή/και του τραχήλου μπορούσε να ληφθεί υπόψη οποιαδήποτε στιγμή μετά από την ολοκλήρωση της CRT. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης που ανήκαν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν προληπτικά αντιβιοτικά. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας αυτής της μελέτης, η συνολική επιβίωση (OS) ήταν σημαντικά μακρύτερο (δοκιμασία log-rank, $p = 0,0058$) συγκρίνοντας το σχήμα με την docetaxel έναντι του PF (μέση OS: 70,6 έναντι 30,1 μήνες, αντίστοιχα), με μια μείωση κατά 30% του κινδύνου θνησιμότητας σε σύγκριση με το PF (αναλογία κινδύνου (HR) = 0,70, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) = 0,54-0,90) με συνολικό διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 41,9 μήνες. Το δευτερεύον τελικό σημείο, PFS, έδειξε μια μείωση κατά 29% του κινδύνου της εξέλιξης ή του θανάτου και βελτίωση 22 μηνών στη διάμεση PFS (35,5 μήνες για το σχήμα TPF και 13,1 για το PF). Αυτό ήταν επίσης στατιστικά σημαντικό με αναλογία κινδύνου 0,71, 95% CI 0,56-0,90, δοκιμασία log-rank, $p = 0,004$. Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα.

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών με τοπικά προχωρημένο SCCHN (Ανάλυση Πρόθεσης-Προς-Θεραπεία)

| Τελικό σημείο | Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255 | Cis + 5-FU n = 246 |
|---|--------------------------------------|-----------------------|
| Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI) Αναλογία κινδύνου: (95% CI) *Τιμή p | 70,6 (49,0-NA) | 30,1 (20,9-51,5) |
| | 0,70 (0,54-0,90) 0,0058 | |
| Διάμεση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (μήνες) (95% CI) Αναλογία κινδύνου: (95% CI) **Τιμή p | 35,5 (19,3-NA) | 13,1 (10,6-20,2) |
| | 0,71 (0,56-0,90) 0,004 | |
| Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (CR + PR) στη χημειοθεραπεία (%) (95% CI) ***Τιμή p | 71,8 (65,8-77,2) | 64,2 (57,9-70,2) |
| | 0,070 | |
| Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (CR + PR) στη θεραπεία της μελέτης [χημειοθεραπεία +/- χημειοακτινοθεραπεία] (%) (95% CI) ***Τιμή p | 76,5 (70,8-81,5) | 71,5 (65,5-77,1) |
| | 0,209 | |

Μια αναλογία κινδύνου μικρότερη του 1 ευνοεί το συνδυασμό docetaxel + cisplatin + fluorouracil

*Μη προσαρμοσμένη δοκιμασία log-rank

**Μη προσαρμοσμένη δοκιμασία log-rank, χωρίς προσαρμογή για πολλαπλές συγκρίσεις

***Δοκιμασία Chi-square, χωρίς προσαρμογή για πολλαπλές συγκρίσεις

NA: Δεν εφαρμόζεται

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει άρει την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το TAXOTERE σε όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού για τον καρκίνο του μαστού, τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, τον καρκίνο του προστάτη, το γαστρικό καρκίνωμα και τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, εξαιρουμένου του λιγότερο διαφοροποιημένου ρινοφαρυγγικού καρκινώματος τύπου II και III (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φαρμακοκινητική της docetaxel έχει μελετηθεί σε ενήλικες καρκινοπαθείς μετά από χορήγηση 20-115 mg/m² κατά τη διάρκεια μελετών φάσης I. Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της docetaxel είναι ανεξάρτητα της δόσης και ακολουθούν ένα τριδιαμερισματικό φαρμακοκινητικό μοντέλο με χρόνους ημιζωής για τις φάσεις α, β και γ, 4 min, 36 min και 11,1 h, αντιστοίχως. Η βραδεία τελευταία φάση οφείλεται, εν μέρει, σε σχετικώς βραδεία εκροή της docetaxel από το περιφερικό διαμέρισμα.

Κατανομή

Μετά από τη χορήγηση δόσης 100 mg/m² με έγχυση μίας ώρας η μέση συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 3,7 μg/ml και η αντίστοιχη τιμή AUC 4,6 h.μg/ml. Οι μέσες τιμές για τη συνολική κάθαρση και τον όγκο κατανομής στη σταθεροποιημένη φάση (steady state) ήταν 21 l/h/m² και 113 l, αντιστοίχως. Η μεταβολή της συνολικής κάθαρσης, που οφείλεται σε ιδιοσυγκρασιακούς παράγοντες, ήταν περίπου 50%. Η docetaxel συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό μεγαλύτερο από 95%.

Αποβολή

Μια μελέτη με ¹⁴C-docetaxel διεξήχθη σε τρεις καρκινοπαθείς. Η docetaxel απομακρύνθηκε, σε επτά ημέρες, τόσο με τα ούρα όσο και με τα κόπρανα, μέσω οξειδωτικού μεταβολισμού της ομάδας του τριτοταγούς βουτυλεστέρα στο κυτόχρωμα P450. Η απέκκριση από τα ούρα και τα κόπρανα ήταν περίπου 6% και 75% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας αντιστοίχως. Σχεδόν 80% της ραδιενέργειας που ανακτάται στα κόπρανα απεκκρίνεται κατά τη διάρκεια του πρώτου 48ωρου με τη μορφή ενός κύριου και τριών δευτερευόντων ανενεργών μεταβολιτών καθώς και σε πολύ μικρές ποσότητες αμετάβλητου φαρμακευτικού προϊόντος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμών διεξήχθη με τη docetaxel σε 577 ασθενείς. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που υπολογίστηκαν με βάση το μοντέλο πλησίαζαν πολύ εκείνες που υπολογίστηκαν από τις μελέτες της φάσης I. Η φαρμακοκινητική της docetaxel δεν επηρεάστηκε από την ηλικία ή το φύλο του ασθενούς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε έναν μικρό αριθμό ασθενών (n = 23) τα δεδομένα των κλινικών εξετάσεων υποδηλώνουν μία ήπια ηπατική δυσλειτουργία (τιμές ALT, AST 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα σε συνδυασμό με τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα). Η ολική κάθαρση ήταν κατά μέσο όρο 27% χαμηλότερη (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατακράτηση υγρών

Η κάθαρση της docetaxel δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με μικρή ή μέτρια κατακράτηση υγρών και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή κατακράτηση υγρών.

Συνδυασμένη θεραπεία

Doxorubicin

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό, η docetaxel δεν επηρεάζει την κάθαρση της doxorubicin και τα επίπεδα της doxorubicinol (μεταβολίτης της doxorubicin) στο πλάσμα. Οι φαρμακοκινητικές της docetaxel, της doxorubicin και της κυκλοφωσφαιμίδης δεν επηρεάζονται από τη συγχορήγησή τους.

Capecitabine

Μελέτη φάσης I με αντικείμενο την αξιολόγηση της επίδρασης της capecitabine στη φαρμακοκινητική της docetaxel και αντίστροφα, δεν έδειξε καμία επίδραση της capecitabine στη φαρμακοκινητική της docetaxel (C_{max} και AUC) και καμία επίδραση της docetaxel στη φαρμακοκινητική ενός από τους μεταβολίτες που σχετίζονται με την capecitabine, του 5'-DFUR.

Cisplatin

Η κάθαρση της docetaxel κατά τη θεραπεία συνδυασμού με cisplatin ή carboplatin ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε με μονοθεραπεία. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της cisplatin που χορηγήθηκε αμέσως μετά την έγχυση docetaxel είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε με cisplatin ως μονοθεραπεία.

Cisplatin και 5-fluorouracil

Η χορήγηση συνδυασμού docetaxel, cisplatin και 5-fluorouracil σε 12 ασθενείς με συμπαγείς όγκους δεν είχε επίδραση στην φαρμακοκινητική του κάθε φαρμακευτικού προϊόντος ξεχωριστά.

Πρεδνιζόνη και δεξαμεθαζόνη

Η επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel μελετήθηκε σε 42 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε με την πρότυπη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή δεξαμεθαζόνης.

Πρεδνιζόνη

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η καρκινογόνος δράση της docetaxel δεν έχει μελετηθεί.

Έχει δειχθεί ότι η docetaxel προκαλεί μεταλλάξεις στην *in vitro* δοκιμασία μικροπυρηνικών και χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε κύτταρα CHO-K1 και στην *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία στο μυ. Εντούτοις, δεν προκάλεσε μεταλλάξεις στη δοκιμασία Ames ή στη δοκιμασία CHO/HGPRT γονιδιακής μετάλλαξης. Τα αποτελέσματα αυτά είναι συμβατά με τη φαρμακολογική δράση της docetaxel.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους όρχεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε τρωκτικά αποδεικνύουν ότι η docetaxel μπορεί να βλάψει την ανδρική γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολυσορβικό 80
Αιθανόλη άνυδρη
Κιτρικό οξύ

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο που δεν έχει ανοιχτεί

2 χρόνια

Μετά από το άνοιγμα του φιαλιδίου

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία χρήση και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμά του. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες διατήρησης του υπό χρήση προϊόντος

είναι ευθύνη του χρήστη.

Μετά από την προσθήκη στο σάκο έγχυσης

Από μικροβιολογική άποψη η ανασύσταση/αραίωση πρέπει να γίνεται σε ελεγχόμενες και άσηπτες συνθήκες και το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Μετά την προσθήκη στο σάκο έγχυσης σύμφωνα με τις οδηγίες, το διάλυμα έγχυσης της docetaxel είναι σταθερό για 6 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 6 ωρών (συμπεριλαμβανομένης της μίας ώρας χορήγησης της ενδοφλέβιας έγχυσης).

Επιπλέον, η φυσική και χημική σταθερότητα κατά τη χρήση του διαλύματος έγχυσης όταν αυτό έχει προετοιμαστεί σύμφωνα με τις οδηγίες έχει καταδειχτεί σε σάκους χωρίς PVC για διάστημα μέχρι 48 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεταξύ 2 και 8°C.

Το διάλυμα έγχυσης docetaxel είναι υπερκορεσμένο, επομένως μπορεί να κρυσταλλωθεί με το πέρασμα του χρόνου. Εάν εμφανιστούν κρύσταλλοι, το διάλυμα δεν πρέπει πλέον να χρησιμοποιηθεί και πρέπει να απορριφθεί.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του διαλυθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διανέγες γυάλινο (τύπου I) φιαλίδιο των 7 ml με πράσινο πώμα ασφάλειας από αλουμίνιο και πράσινο πλαστικό αποσπώμενο πώμα που περιέχει 1 ml πυκνού σκευάσματος.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το TAXOTERE είναι αντινεοπλασματικός παράγοντας και, όπως συμβαίνει και με άλλες δυνητικά τοξικές ενώσεις, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χρήση και την προετοιμασία των διαλυμάτων TAXOTERE. Συνιστάται η χρήση γαντιών.

Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα ή το διάλυμα έγχυσης TAXOTERE έρθουν σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως και επιμελώς με σαπούνι και νερό την περιοχή. Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα ή το διάλυμα έγχυσης TAXOTERE έρθουν σε επαφή με τους βλεννογόνους πλυθείτε αμέσως και επιμελώς με νερό.

Προετοιμασία για την ενδοφλέβια χορήγηση

Προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης

ΜΗΝ χρησιμοποιείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα της docetaxel που αποτελούνται από 2 φιαλίδια (πυκνό διάλυμα και διαλύτης) με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν (TAXOTERE 20 mg/1 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, το οποίο περιέχει μόνο 1 φιαλίδιο).

Το TAXOTERE 20 mg/1 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ΔΕΝ χρειάζεται προηγούμενη αραίωση με διαλύτη και είναι έτοιμο για προσθήκη στο διάλυμα

έγχυσης.

Κάθε φιαλίδιο είναι για μία χρήση και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Εάν τα φιαλίδια φυλάσσονται σε ψυγείο, αφήστε τον απαιτούμενο αριθμό κουτιών του πυκνού διαλύματος TAXOTERE για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C για 5 λεπτά πριν από τη χρήση.

Μπορεί να χρειάζονται περισσότερα από ένα φιαλίδια του πυκνού διαλύματος TAXOTERE για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση προκειμένου να ληφθεί η απαιτούμενη δόση για τον ασθενή. Αφαιρέστε με άσηπτο τρόπο την απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος TAXOTERE για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση με τη χρήση μιας βαθμονομημένης σύριγγας με προσαρμοσμένη μια βελόνα 21G.

Στο φιαλίδιο του TAXOTERE 20 mg/1 ml η συγκέντρωση της docetaxel είναι 20 mg/ml.

Ο απαιτούμενος όγκος του πυκνού διαλύματος TAXOTERE για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να ενίεται μέσω μίας ένεσης (εφάπαξ) σε ένα σάκο ή σε μία φιάλη έγχυσης περιεκτικότητας 250 ml που περιέχει είτε 5% διάλυμα γλυκόζης είτε 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου.

Εάν απαιτείται δόση μεγαλύτερη από 190 mg docetaxel, χρησιμοποιήστε ένα μέσο έγχυσης μεγαλύτερου όγκου προκειμένου η συγκέντρωση της docetaxel να μην υπερβεί τα 0,74 mg/ml.

Αναμίξτε με το χέρι το περιεχόμενο του σάκου ή της φιάλης έγχυσης εφαρμόζοντας περιστροφικές κινήσεις.

Το διάλυμα στο σάκο έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 6 ωρών σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C, περιλαμβανομένης της μίας ώρας που διαρκεί η έγχυση στον ασθενή.

Όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα που χορηγούνται παρεντερικώς, το TAXOTERE διάλυμα για έγχυση πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση, ενώ διαλύματα που έχουν καθιζήσει θα πρέπει να απορρίπτονται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Mature IP, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/95/002/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Νοεμβρίου 1995

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Νοεμβρίου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TAXOTERE 80 mg/4 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg docetaxel ως (τριένυδρο άλας).

Ένα φιαλίδιο των 4 ml με πυκνό διάλυμα περιέχει 80 mg docetaxel.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος περιέχει 2 ml άνυδρης αιθανόλης (1,58 g).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Το πυκνό διάλυμα είναι ένα ανοικτό κίτρινο έως καφεκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καρκίνος του μαστού

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη ενδείκνυται για την επικουρική θεραπεία ασθενών με:

- εγχειρίσιμο και θετικών λεμφαδένες καρκίνο του μαστού
- εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού.

Για ασθενείς με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού, η συμπληρωματική θεραπεία θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία σύμφωνα με τα διεθνώς εδραιωμένα κριτήρια για την πρωτογενή θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού (βλ. παράγραφο 5.1).

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με doxorubicin ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού οι οποίες δεν έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο.

Το TAXOTERE ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού μετά την αποτυχία χημειοθεραπείας. Η προηγούμενη χημειοθεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει ανθρακυκλίνη ή αλκυλιωτικό παράγοντα.

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με trastuzumab ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν το HER2 και οι οποίες δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο.

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με capecitabine ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού μετά την αποτυχία κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Η προηγούμενη θεραπεία θα πρέπει να συμπεριελάμβανε μία ανθρακυκλίνη.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το TAXOTERE ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, μετά την αποτυχία προηγούμενης χημειοθεραπείας.

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με cisplatin ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μη χειρουργήσιμο, τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενης χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο.

Καρκίνος του προστάτη

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη.

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρογόνου (ADT), με ή χωρίς πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη.

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα στομάχου, συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενης χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο.

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil ενδείκνυται για τη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών με τοπικά προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χρήση της docetaxel θα πρέπει να περιορίζεται σε μονάδες ειδικευμένες στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού εξειδικευμένου στη χρήση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 6.6).

Δοσολογία

Σε καρκίνο του μαστού, σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σε καρκίνο του στομάχου και σε καρκίνο κεφαλής και τραχήλου μπορεί να χρησιμοποιηθεί η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία συνίσταται στην από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως 16 mg δεξαμεθαζόνης ημερησίως (π.χ. 8 mg δύο φορές την ημέρα) για 3 ημέρες, αρχίζοντας 1 ημέρα πριν από τη χορήγηση της docetaxel, εκτός εάν αυτό αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη, όπου γίνεται συνδυασμένη χρήση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, το προκαταρκτικό φαρμακευτικό σχήμα που συνιστάται είναι 8 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη, ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη χρήση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, το προκαταρκτικό φαρμακευτικό σχήμα που συνιστάται είναι 8 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.4).

Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας.

Η docetaxel χορηγείται ως έγχυση 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες.

Καρκίνος του μαστού

Στη συμπληρωματική θεραπεία εγχειρίσιμου και θετικών ή αρνητικών λεμφαδένων καρκίνου του μαστού η συνιστώμενη δοσολογία docetaxel είναι 75 mg/m² χορηγούμενη 1 ώρα μετά από τη χορήγηση 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους (δοσολογικό σχήμα TAC) (βλ. επίσης «Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής»). Για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού η συνιστώμενη δόση docetaxel χορηγούμενη ως μονοθεραπεία είναι 100 mg/m². Ως θεραπεία πρώτης γραμμής η docetaxel χορηγείται σε δόση 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin (50 mg/m²).

Σε συνδυασμό με trastuzumab η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 100 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες, με την trastuzumab χορηγούμενη εβδομαδιαίως. Στην πιλοτική μελέτη, η αρχική έγχυση docetaxel άρχισε την επόμενη ημέρα από την πρώτη δόση trastuzumab. Οι επόμενες δόσεις docetaxel χορηγήθηκαν αμέσως μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης trastuzumab, εφόσον η προηγούμενη δόση trastuzumab είχε γίνει καλά ανεκτή. Για τη δόση και τη χορήγηση της trastuzumab, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Σε συνδυασμό με capecitabine, η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 75 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες, συνδυαζόμενη με 1.250 mg/m² capecitabine δύο φορές ημερησίως (μέσα σε 30 λεπτά μετά από ένα γεύμα) για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από μία εβδομάδα διακοπής. Για τον υπολογισμό της δόσης capecitabine σύμφωνα με την επιφάνεια σώματος βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία προκειμένου να αντιμετωπιστούν για μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 75 mg/m² docetaxel ακολουθούμενο από 75 mg/m² cisplatin για 30-60 λεπτά. Για τη θεραπεία μετά από αποτυχία προηγούμενης χημειοθεραπείας που βασίζεται σε πλατίνα, η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m² ως μονοθεραπεία.

Καρκίνος του προστάτη

Μεταστατικός ανθεκτικός στον ενουχιισμό καρκίνος του προστάτη

Η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m² docetaxel. 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης χορηγούνται από του στόματος, 2 φορές ημερησίως, συνεχώς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Μεταστατικός ορμονοεναίσθητος καρκίνος του προστάτη

Η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m² docetaxel κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης μπορεί να χορηγηθούν από του στόματος, δύο φορές ημερησίως, συνεχώς.

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 75 mg/m² ως έγχυση 1 ώρας, που ακολουθείται από cisplatin 75 mg/m² ως έγχυση 1 έως 3 ωρών (και τα δύο την πρώτη ημέρα), που ακολουθούνται από 5-Fluorouracil 750 mg/m² ημερησίως που χορηγούνται ως 24ωρη συνεχής έγχυση για 5 ημέρες, ξεκινώντας από την αρχή της έγχυσης cisplatin. Η αγωγή επαναλαμβάνεται κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική αγωγή με αντιεμετικά και κατάλληλη ενυδάτωση για τη χορήγηση cisplatin. Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας (βλ. επίσης Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής).

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική αγωγή με αντιεμετικά και κατάλληλη ενυδάτωση (πριν από τη χορήγηση cisplatin και μετά από αυτή). Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας. Όλοι οι ασθενείς που είναι στο σκέλος της docetaxel και στις δύο μελέτες, TAX 323 και TAX 324, έλαβαν προληπτικά αντιβιοτικά.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)
Για τη θεραπεία εισαγωγής του ανεγχείρητου τοπικά προχωρημένου πλακώδους καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου (SCCHN), η συνιστώμενη δόση της docetaxel είναι 75 mg/m² ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας ακολουθούμενη από cisplatin 75 mg/m² εντός 1 ώρας, κατά την 1η ημέρα,

ακολουθούμενη από 5-fluorouracil ως μία συνεχής έγχυση 750 mg/m² την ημέρα για πέντε ημέρες. Αυτό το σχήμα χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας. Έπειτα από τη χημειοθεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ακτινοθεραπεία.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)
Για τη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με τοπικά προχωρημένο (πρακτικά ανεγχείρητο, χαμηλής πιθανότητας ίαση μέσω εγχείρησης και στόχευση διατήρησης του οργάνου) πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN), η συνιστώμενη δόση της docetaxel είναι 75 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από cisplatin 100 mg/m² χορηγούμενη με έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες, ακολουθούμενη από 5-Fluorouracil ως συνεχής έγχυση 1.000 mg/m² ημερησίως από την 1η έως την 4η ημέρα. Αυτό το σχήμα χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Μετά από τη χημειοθεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν χημειοακτινοθεραπεία.

Σχετικά με τις ρυθμίσεις της δόσης της cisplatin και της 5-fluorouracil, βλέπε την αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής

Γενικά

Η docetaxel πρέπει να χορηγείται όταν ο αρχικός αριθμός των ουδετεροφίλων είναι ≥ 1.500 κύτταρα/mm³. Σε ασθενείς οι οποίες κατά τη θεραπεία με docetaxel παρουσίασαν είτε εμπύρετη ουδετεροπενία, αριθμό ουδετεροφίλων < 500 κύτταρα/mm³ για περισσότερο από μία εβδομάδα, είτε βαριές ή αθροιστικές δερματικές αντιδράσεις ή βαριά περιφερική νευροπάθεια η δόση της docetaxel θα πρέπει να μειώνεται από 100 mg/m² σε 75 mg/m² ή/και από 75 σε 60 mg/m². Εάν ένας ασθενής συνεχίζει να παρουσιάζει τις αντιδράσεις αυτές κατά τη χορήγηση 60 mg/m² η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Συμπληρωματική θεραπεία καρκίνου του μαστού

Το ενδεχόμενο χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF θα πρέπει να εξετάζεται στις ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία με docetaxel, doxorubicin και κυκλοφωσφamide (TAC) για καρκίνο του μαστού. Στις ασθενείς οι οποίες παρουσιάζουν εμπύρετη ουδετεροπενία ή/και ουδετεροπενική λοίμωξη θα πρέπει να μειωθεί η δόση docetaxel που λαμβάνουν στα 60 mg/m² σε όλους τους επόμενους κύκλους (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Στις ασθενείς που παρουσιάζεται στοματίτιδα 3ου ή 4ου βαθμού πρέπει να μειώνεται η δόση στα 60 mg/m².

Σε συνδυασμό με cisplatin

Σε ασθενείς στους οποίους αρχικά η δόση ήταν 75 mg/m² docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και των οποίων οι κατώτερες τιμές των αιμοπεταλίων κατά τον προηγούμενο κύκλο της θεραπείας είναι < 25.000 κύτταρα/mm³ ή σε ασθενείς που παρουσιάζουν εμπύρετη ουδετεροπενία ή σε ασθενείς με βαριά, μη αιματολογική τοξικότητα, η δόση της docetaxel στους επόμενους κύκλους πρέπει να μειωθεί σε 65 mg/m². Σχετικά με την τροποποίηση της δόσης της cisplatin, ανατρέξτε στην αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Σε συνδυασμό με capecitabine

- Για τις τροποποιήσεις της δόσης, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine.
- Για ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν την πρώτη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 2 η οποία επιμένει κατά την επόμενη αγωγή με docetaxel/capecitabine, η αγωγή πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η τοξικότητα να μειωθεί σε βαθμού 0-1 και να συνεχιστεί με χορήγηση του 100% της αρχικής δόσης.
- Για ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν τη δεύτερη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 2 ή την πρώτη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 3, οποιαδήποτε χρονική περίοδο κατά τη διάρκεια του θεραπευτικού κύκλου, η θεραπεία πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η τοξικότητα να υποχωρήσει σε βαθμού 0-1, και μετά θα πρέπει να επαναληφθεί η θεραπεία με 55 mg/m² docetaxel.

- Για κάθε επακόλουθη εμφάνιση τοξικότητας ή για κάθε τοξικότητα βαθμού 4, η δόση της docetaxel θα πρέπει να διακοπεί.

Για τις τροποποιήσεις της δόσης της trastuzumab, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

Εάν παρουσιαστεί επεισόδιο εμπύρετης ουδετεροπενίας, παρατεταμένης ουδετεροπενίας ή ουδετεροπενικής λοίμωξης ανεξάρτητα από τη χρήση G-CSF, η δόση της docetaxel θα πρέπει να ελαττωθεί από 75 mg/m² σε 60 mg/m². Εάν παρουσιαστούν επακόλουθα επεισόδια επιπλεγμένης ουδετεροπενίας η δόση της docetaxel θα πρέπει να μειωθεί από 60 mg/m² σε 45 mg/m². Σε περίπτωση θρομβοπενίας σταδίου 4 η δόση docetaxel θα πρέπει να ελαττωθεί από 75 σε 60 mg/m². Δεν θα πρέπει να επαναχορηγούνται σε ασθενείς επακόλουθοι κύκλοι docetaxel μέχρις ότου τα ουδετερόφιλα επανέλθουν σε επίπεδο > 1.500 κύτταρα/mm³ και τα αιμοπετάλια επανέλθουν στο επίπεδο των > 100,000 κύτταρα/mm³. Διακόψτε τη θεραπεία εάν αυτές οι τοξικότητες εμμένουν (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστώμενες δοσολογικές τροποποιήσεις για τοξικότητες σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (5-FU):

| Τοξικότητα | Τροποποίηση δόσης |
|------------------------------------|--|
| Διάρροια βαθμού 3 | Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: στη συνέχεια μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%. |
| Διάρροια βαθμού 4 | Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης docetaxel και 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: διακοπή αγωγής. |
| Στοματίτιδα/βλενογονίτιδα βαθμού 3 | Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: διακοπή μόνο της 5-FU, σε όλους τους επακόλουθους κύκλους. Τρίτο επεισόδιο: μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%. |
| Στοματίτιδα/βλενογονίτιδα βαθμού 4 | Πρώτο επεισόδιο: διακοπή μόνο της 5-FU, σε όλους τους επακόλουθους κύκλους. Δεύτερο επεισόδιο: μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%. |

Για τις προσαρμογές της δόσης στη cisplatin και στην 5-fluorouracil, βλ. την αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Στις πιλοτικές μελέτες SCCHN σε ασθενείς, οι οποίοι εμφάνιζαν επιπλεγμένη ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένων παρατεταμένης ουδετεροπενίας, εμπύρετης ουδετεροπενίας ή λοίμωξης), υπήρχε σύσταση για τη χρήση G-CSF για την παροχή προφυλακτικής κάλυψης (π.χ. ημέρα 6-15) σε όλους τους επακόλουθους κύκλους.

Ειδικές κατηγορίες πληθυσμών:

Ασθενείς με ηπατική βλάβη

Με βάση φαρμακοκινητικά δεδομένα για τη docetaxel ως μονοθεραπεία 100 mg/m², σε ασθενείς με αύξηση τόσο στις τιμές των τρανσαμινασών (ALT και/ή AST) 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα (ULN) όσο και στις τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, η προτεινόμενη δοσολογία της docetaxel είναι 75 mg/m² (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης στο πλάσμα > ULN και/ή τιμές ALT και AST 3,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης 6 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για μείωση της δόσεως και η docetaxel δεν πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι απολύτως ενδεικνύομενο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική βλάβη που έλαβαν θεραπεία docetaxel σε συνδυασμό.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-φλουουρασιλ για τη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου, η πιλοτική κλινική μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ALT και/ή AST > 1,5 × ULN σε συνδυασμό με αλκαλική φωσφατάση > 2,5 × ULN, και χολερυθρίνη > 1 × ULN. Για αυτούς τους ασθενείς, δεν μπορεί να συστηθεί μείωση της δόσης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η docetaxel εκτός εάν ενδείκνυται αυστηρώς. Δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό στις άλλες ενδείξεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TAXOTERE στο ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα σε παιδιά ηλικίας από 1 μηνός έως κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμη εδραιωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του TAXOTERE στον παιδιατρικό πληθυσμό στις ενδείξεις του καρκίνου του μαστού, του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, του καρκίνου του προστάτη, του γαστρικού καρκινώματος και του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, εξαιρουμένου του λιγότερο διαφοροποιημένου ρινοφαρυγγικού καρκινώματος τύπου II και III.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Με βάση μία φαρμακοκινητική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, δεν προκύπτει η ανάγκη ειδικών οδηγιών για τη χρήση της docetaxel σε ηλικιωμένους.

Κατά τον συνδυασμό με capecitabine, σε ασθενείς 60 ετών και άνω, συνιστάται μείωση της αρχικής δόσης της capecitabine στο 75% (βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine).

Τρόπος χορήγησης

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία και χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στο τμήμα 6.1.

Ασθενείς με αρχικό αριθμό ουδετεροφίλων < 1.500 κύτταρα/mm³.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Επίσης ισχύουν οι αντενδείξεις των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, όταν αυτά συνδυάζονται με docetaxel.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε καρκίνο του μαστού και σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή η οποία συνιστάται στην από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως 16 mg dexamethasone ημερησίως (δηλ. 8 mg BID), για 3 ημέρες αρχίζοντας 1 ημέρα πριν από τη χορήγηση της docetaxel, εκτός αν αυτό αντενδείκνυται, δύναται να περιορίσει την κατακράτηση υγρών και τη σοβαρότητα αυτής, καθώς επίσης και τη σοβαρότητα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Σε καρκίνο του προστάτη η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή είναι 8 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.2).

Αιματολογία

Η ουδετεροπενία είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της docetaxel. Ο αριθμός των ουδετεροφίλων πέφτει στις κατώτερες τιμές (ναδίρ) κατά μέσον όρο την έβδομη ημέρα μετά τη χορήγηση της docetaxel, όμως αυτό το διάστημα μπορεί να είναι μικρότερο σε ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί εντατική θεραπευτική αγωγή. Κατά τη διάρκεια της αγωγής με docetaxel πρέπει να διεξάγεται συχνά πλήρης αιματολογικός έλεγχος. Η docetaxel θα πρέπει να επαναχορηγείται στους ασθενείς όταν ο αριθμός των ουδετεροφίλων επανέλθει σε ένα επίπεδο

$\geq 1.500/\text{mm}^3$ (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε περίπτωση σοβαρής ουδετεροπενίας (< 500 ουδετερόφιλα/ mm^3 για επτά ή περισσότερες ημέρες) κατά την πορεία μίας συνεδρίας με docetaxel, συνιστάται μείωση της δοσολογίας για τους επόμενους κύκλους θεραπείας ή η χρήση κατάλληλης συμπτωματικής αγωγής για την αντιμετώπισή της (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (TCF), εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε χαμηλότερα ποσοστά όταν οι ασθενείς λάμβαναν προληπτικά G-CSF. Ασθενείς υπό αγωγή με TCF θα πρέπει να λαμβάνουν προληπτικά G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος επιπλεγμένης ουδετεροπενίας (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη). Ασθενείς που λαμβάνουν TCF θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (TAC), εμπύρετη ουδετεροπενία ή/και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκαν σε χαμηλότερα ποσοστά όταν οι ασθενείς λάμβαναν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF. Το ενδεχόμενο χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία με TAC για τον καρκίνο του μαστού προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος επιπλεγμένης ουδετεροπενίας (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη). Ασθενείς που λαμβάνουν TAC θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Γαστρεντερικές αντιδράσεις

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ουδετεροπενία, ιδιαίτερα σε κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών. Αν και η πλειοψηφία των περιπτώσεων εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια του πρώτου ή του δεύτερου κύκλου θεραπείας με σχήμα που περιέχει docetaxel, η εντεροκολίτιδα θα μπορούσε να αναπτυχθεί ανά πάσα στιγμή και θα μπορούσε να οδηγήσει σε θάνατο ήδη από την πρώτη ημέρα που παρουσιάστηκε. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πρώιμες εκδηλώσεις σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.2, 4.4 Αιματολογία και 4.8).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την πιθανότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας ιδιαίτερος κατά τη διάρκεια της πρώτης και της δεύτερης έγχυσης. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να παρατηρηθούν μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της χορήγησης της docetaxel, συνεπώς θα πρέπει να είναι διαθέσιμα τα απαραίτητα μέσα για την αντιμετώπιση υπότασης και βρογχόσπασμου. Στην περίπτωση εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας, τα ήπια συμπτώματα, όπως έξαψη ή εντοπισμένες δερματικές αντιδράσεις, δεν απαιτούν διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, σοβαρές αντιδράσεις όπως σοβαρή υπόταση, βρογχόσπασμος ή γενικευμένο εξάνθημα/ερύθημα, απαιτούν άμεση διακοπή της χορήγησης της docetaxel και κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Ασθενείς που έχουν παρουσιάσει σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας δεν θα πρέπει να υποβληθούν ξανά σε αγωγή με docetaxel. Ασθενείς οι οποίοι έχουν εμφανίσει προηγουμένως αντίδραση υπερευαισθησίας στην πακλιταξέλη μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης αντίδρασης υπερευαισθησίας στη δοσεταξέλη, συμπεριλαμβανομένης της αντίδρασης υπερευαισθησίας βαρύτερης μορφής. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας με docetaxel.

Δερματικές αντιδράσεις

Παρατηρήθηκε εντοπισμένο δερματικό ερύθημα των άκρων (παλάμες των χεριών και πέλματα των ποδιών) με οίδημα ακολουθούμενο από απολέπιση. Αναφέρθηκαν σοβαρά συμπτώματα, όπως εξανθήματα ακολουθούμενα από απολέπιση, τα οποία οδήγησαν σε προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της αγωγής με docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.2).

Έχουν αναφερθεί Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις (SCAR) όπως το Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) και η Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) με τη θεραπεία με docetaxel. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα σοβαρών εκδηλώσεων του δέρματος και να παρακολουθούνται στενά. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή του docetaxel.

Κατακράτηση υγρών

Ασθενείς με σοβαρή κατακράτηση υγρών όπως υπεζωκοτική συλλογή (πλευριτικό εξίδρωμα ή διίδρωμα), περικαρδιακή συλλογή (εξίδρωμα ή διίδρωμα) και ασκίτη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Διαταραχές του αναπνευστικού

Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, διάμεση πνευμονία/πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονική ίνωση και αναπνευστική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί και μπορεί να σχετίζονται με θανατηφόρο έκβαση. Περιστατικά πνευμονίτιδας από ακτινοβολία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ακτινοθεραπεία.

Εάν αναπτυχθούν νέα ή επιδεινωθούν τα πνευμονικά συμπτώματα, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, να διερευνώνται άμεσα και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Η διακοπή της αγωγής με docetaxel συστήνεται μέχρι να είναι διαθέσιμη η διάγνωση. Έγκαιρη χρήση υποστηρικτικών μέτρων φροντίδας μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της κατάστασης. Το όφελος της επανάληψης της θεραπείας με docetaxel θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς που τους έχουν χορηγηθεί 100 mg/m² docetaxel ως μονοθεραπεία και έχουν τιμές τρανσαμινασών (ALT και/ή AST) 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και ταυτοχρόνως εμφανίζουν τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα (ULN), υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως θάνατοι λόγω τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας και γαστρεντερικής αιμορραγίας που μπορεί να είναι θανατηφόρα, εμπύρετης ουδετεροπενίας, λοιμώξεων, θρομβοπενίας, στοματίτιδας και εξασθένησης. Συνεπώς, η προτεινόμενη δοσολογία της docetaxel σε ασθενείς με υψηλές τιμές στις εξετάσεις που διεξάγονται για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας (LFTs) είναι 75 mg/m² και αυτές οι εξετάσεις (LFTs) πρέπει να διεξάγονται στην αρχή της θεραπείας και πριν την έναρξη κάθε κύκλου (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με υψηλές τιμές χολερυθρίνης στο πλάσμα και/ή τιμές ALT και AST 3,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και οι οποίοι ταυτοχρόνως εμφανίζουν τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 6 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για μείωση της δόσεως και η docetaxel δεν θα πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι απολύτως ενδεικνύμενο.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-Fluorouracil για τη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου, η πιλοτική κλινική μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ALT και/ή AST > 1,5 × ULN σε συνδυασμό με αλκαλική φωσφατάση > 2,5 × ULN, και χολερυθρίνη > 1 × ULN. Για αυτούς τους ασθενείς, δεν μπορεί να συστηθεί μείωση της δόσης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το docetaxel εκτός εάν ενδείκνυται αυστηρώς.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική βλάβη που έλαβαν θεραπεία docetaxel σε συνδυασμό στις άλλες ενδείξεις.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας που έλαβαν θεραπεία docetaxel.

Νευρικό σύστημα

Η ανάπτυξη σοβαρής περιφερικής νευροτοξικότητας απαιτεί μείωση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Καρδιοτοξικότητα

Καρδιακή ανεπάρκεια έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν docetaxel σε συνδυασμό με trastuzumab, ιδιαίτερα μετά από χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη (doxorubicin ή epirubicin). Αυτή μπορεί να είναι μέτρια έως σοβαρή και έχει σχετιστεί με θάνατο (βλ. παράγραφο 4.8).

Όταν οι ασθενείς είναι υποψήφιοι για θεραπεία με docetaxel σε συνδυασμό με trastuzumab θα πρέπει να υποβάλλονται σε αρχική αξιολόγηση της καρδιάς. Η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται περαιτέρω κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. κάθε τρεις μήνες), προκειμένου να βοηθήσει στην αναγνώριση των ασθενών που αναπτύσσουν καρδιακή δυσλειτουργία. Για περισσότερες λεπτομέρειες, ανατρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Έχει αναφερθεί κοιλιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας (ενίοτε θανατηφόρος) σε ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με άλλα σχήματα που περιλαμβάνουν δοξορουβικίνη, 5-φθοριουρακίλη και/ή κυκλοφωσφαμίδη (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνιστάται η καρδιολογική εκτίμηση κατά την έναρξη της αγωγής.

Οφθαλμικές διαταραχές

Κυστεοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας (Cystoid macular oedema, CMO) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν docetaxel. Ασθενείς με επηρεασμένη όραση θα πρέπει να υποβληθούν σε άμεση και πλήρη οφθαλμολογική εξέταση. Σε περίπτωση που διαγνωστεί CMO, η αγωγή με docetaxel θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

Δεύτερη πρωτοπαθής κακοήθεια

Έχουν αναφερθεί δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες όταν η docetaxel χορηγήθηκε σε συνδυασμό με αντικαρκινικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες. Οι δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (συμπεριλαμβανομένης της οξείας μυελοβλαστικής λευχαιμίας, του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και του μη Hodgkin λεμφώματος) μπορεί να εμφανιστούν αρκετούς μήνες ή χρόνια μετά τη θεραπεία που περιέχει docetaxel. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο όγκου λύσης

Το σύνδρομο λύσης όγκου έχει αναφερθεί με ντοσεταξέλη μετά τον πρώτο ή τον δεύτερο κύκλο (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο να εμφανίσουν σύνδρομο λύσης όγκου (π.χ. με νεφρική δυσλειτουργία, υπερουριχαιμία, ευμεγέθη όγκο, ταχεία εξέλιξη) πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται η διόρθωση της αφυδάτωσης και η θεραπεία των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Άλλες προειδοποιήσεις

Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας τόσο από τους άνδρες όσο και από τις γυναίκες και για τους άνδρες τουλάχιστον για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Η ταυτόχρονη χρήση docetaxel με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθορομυκίνη, και βορικοναζόλη) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιπρόσθετες προφυλάξεις ως προς τη χρήση σε συμπληρωματική θεραπεία καρκίνου του μαστού

Επιπελεγμένη ουδετεροπενία

Σε ασθενείς οι οποίες παρουσιάζουν επιπλεγμένη ουδετεροπενία (παρατεταμένη ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία ή λοίμωξη) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η χρήση G-CSF και η μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Γαστρεντερικές αντιδράσεις

Συμπτώματα όπως πρώιμο κοιλιακό άλγος και ευαισθησία, πυρετός, διάρροια με ή χωρίς ουδετεροπενία μπορεί να είναι πρώιμες εκδηλώσεις σοβαρής τοξικότητας από το γαστρεντερικό και πρέπει να εκτιμώνται και να αντιμετωπίζονται άμεσα.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ)

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και κατά την περίοδο παρακολούθησης. Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με το σχήμα TAC για καρκίνο του μαστού με θετικούς λεμφαδένες, ο κίνδυνος ΣΚΑ έχει δείχθει ότι είναι υψηλότερος κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την αγωγή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Ασθενείς με λεμφαδένες 4+

Επειδή το όφελος που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στην ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) και στη συνολική επιβίωση (OS), η θετική σχέση όφελους/κινδύνου για το TAC σε ασθενείς με λεμφαδένες 4+ δεν καταδείχθηκε πλήρως στην τελική ανάλυση (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι

Προφυλάξεις για χρήση στην επικουρική θεραπεία του καρκίνου του μαστού

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με τη χρήση της docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών.

Προφυλάξεις για χρήση σε ανθεκτικό στον εννουχισμό καρκίνο του προστάτη

Σε μια μελέτη για καρκίνο του προστάτη, από τους 333 ασθενείς στους οποίους χορηγήτο docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, οι 209 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι και οι 68 ασθενείς ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών. Στους ασθενείς στους οποίους χορηγήτο η docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, η επίπτωση αλλοίωσης των νυχιών που σχετίζεται με τη θεραπεία εμφανίστηκε σε ποσοστό $\geq 10\%$ των ασθενών που ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι έναντι των νεότερων ασθενών. Η επίπτωση πυρετού, διάρροιας, ανορεξίας και περιφερικού οιδήματος που σχετίζεται με τη θεραπεία εμφανίστηκε σε ποσοστό $\geq 10\%$ των ασθενών που ήταν ηλικίας 75 ετών ή και μεγαλύτεροι έναντι εκείνων που ήταν ηλικίας μικρότερης των 65 ετών.

Προφυλάξεις για χρήση σε ορμονο-ευαίσθητο καρκίνο του προστάτη

Σε μία μελέτη για τον ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (STAMPEDE), από τους 545 ασθενείς στους οποίους χορηγήτο docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, οι 296 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι και οι 48 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών ή και μεγαλύτεροι. Περισσότεροι ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών στον σκέλος docetaxel ανέφεραν αντίδραση υπερευαισθησίας, ουδετεροπενία, αναιμία, κατακράτηση υγρών, δύσπνοια και μεταβολές των νυχιών σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Καμία από αυτές τις αυξήσεις σε συχνότητα δεν έφθασε το 10% της διαφοράς με τον σκέλος ελέγχου. Σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς, αναφέρθηκαν ουδετεροπενία, αναιμία, διάρροια, δύσπνοια και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης (τουλάχιστον 10% υψηλότερη).

Προφυλάξεις για χρήση σε αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Μεταξύ των 300 (221 ασθενείς από τη μελέτη φάσης III και 79 ασθενείς από τη μελέτη φάσης II) ασθενών υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil στη μελέτη για τον καρκίνο του στομάχου, 74 ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι και 4 ασθενείς ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Η επίπτωση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μεγαλύτερη στους ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους νεότερους. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών (όλοι οι βαθμοί): λήθαργος, στοματίτιδα, ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε ποσοστά $\geq 10\%$, υψηλότερα σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερους σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς. Ηλικιωμένοι ασθενείς υπό αγωγή με TCF θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 50% κ.ό. αιθανόλη άνυδρη (οινόπνευμα), δηλαδή έως και 1,58 g αιθανόλη άνυδρη ανά φιαλίδιο, το οποίο ισοδυναμεί με 40 ml μύρας ή 17 ml κρασιού.

Βλαβερό για εκείνα τα άτομα που πάσχουν από αλκοολισμό.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως είναι οι ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πιθανές επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ποσότητα του οινόπνευματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει τη δράση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι ο μεταβολισμός της docetaxel μπορεί να τροποποιηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών οι οποίες επάγουν, αναστέλλουν ή μεταβολίζονται (και επομένως μπορεί να προκαλέσουν ανταγωνιστική αναστολή του ενζύμου) από το κυτόχρωμα P450-3A όπως ciclosporine, ketoconazole και erythromycin. Κατά συνέπεια, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συγχορήγηση της docetaxel με τα προαναφερθέντα φαρμακευτικά προϊόντα, διότι υπάρχει πιθανότητα σημαντικής αλληλεπίδρασης.

Στην περίπτωση συνδυασμού με αναστολείς του CYP3A4, η εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων από την docetaxel μπορεί να αυξηθεί, ως αποτέλεσμα του μειωμένου μεταβολισμού. Εάν η ταυτόχρονη χρήση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 (π.χ., κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, και βορικοναζόλη) δεν μπορεί να αποφευχθεί, απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση και μία προσαρμογή της δοσολογίας της docetaxel μπορεί να είναι κατάλληλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη με 7 ασθενείς, η συγχορήγηση docetaxel με τον ισχυρό CYP3A4 αναστολέα κετοκοναζόλη οδηγεί σε μία σημαντική μείωση στην κάθαρση docetaxel κατά 49%.

Η φαρμακοκινητική της docetaxel σε παρουσία πρεδνιζόνης μελετήθηκε σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Η docetaxel μεταβολίζεται από το CYP3A4 ενώ η πρεδνιζόνη είναι γνωστό ότι επάγει το CYP3A4. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel.

Η docetaxel συνδέεται ισχυρώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (> 95%). Αν και η πιθανότητα *in vivo* αλληλεπίδρασης της docetaxel με ταυτοχρόνως συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν έχει διερευνηθεί επίσημα, *in vitro* μελέτες αλληλεπίδρασης της docetaxel με παράγοντες που συνδέονται ισχυρά με τις πρωτεΐνες, όπως erythromycine, diphenhydramine, propranolol, propafenone, phenytoin, salicylate, sulfamethoxazole και sodium valproate, δεν επηρέασαν την πρωτεϊνική σύνδεση της docetaxel. Επιπροσθέτως, η dexamethasone δεν επηρέασε την πρωτεϊνική σύνδεση της docetaxel. Η docetaxel δεν επηρέασε την πρωτεϊνική σύνδεση της διγίτιζινης.

Οι φαρμακοκινητικές της docetaxel, της doxorubicin και της κυκλοφωσφαμίδης δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση τους. Περιορισμένα δεδομένα από μια μη ελεγχόμενη μελέτη υποδεικνύουν μια αλληλεπίδραση μεταξύ της docetaxel και της carboplatin. Κατά τον συνδυασμό με docetaxel, η κάθαρση της carboplatin ήταν κατά 50% περίπου υψηλότερη συγκρινόμενη με τις τιμές που είχαν αναφερθεί κατά τη μονοθεραπεία με carboplatin.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν πληροφορίες από τη χρήση της docetaxel σε έγκυες γυναίκες. Σε αρουραίους και κουνέλια φάνηκε ότι η docetaxel είναι εμβρυοτοξική και μειώνει τη γονιμότητα στους αρουραίους.

Όπως και άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα έτσι και η docetaxel μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο έμβryo όταν χορηγηθεί σε εγκύους. Κατά συνέπεια, η docetaxel δεν πρέπει να χορηγείται στην περίοδο της εγκυμοσύνης εκτός εάν ενδείκνυται σαφώς.

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε ηλικία τεκνοποίησης και λαμβάνουν docetaxel πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες και να ειδοποιούν εγκαίρως τον ιατρό τους σε περίπτωση που αυτό συμβεί.

Θηλασμός

Η docetaxel είναι μία λιπόφιλη ουσία αλλά δεν είναι γνωστό κατά πόσο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο νεογνό, ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με docetaxel.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Πρέπει να χρησιμοποιείται μία αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Γονιμότητα

Σε μη κλινικές μελέτες, η docetaxel παρουσιάζει γονοτοξικότητα και μπορεί να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Επομένως, σε άνδρες που λαμβάνουν docetaxel συστήνεται να μην αποκτήσουν παιδιά κατά τη διάρκεια και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία και να συμβουλευτούν σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος πριν τη θεραπεία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η ποσότητα του οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Επομένως οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για την πιθανή επίπτωση της ποσότητας του αλκοόλ και τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων, και να λαμβάνουν συμβουλές ώστε να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα εάν εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας για όλες τις ενδείξεις

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν ότι είναι πιθανό ή δυνατό να συνδέονται με τη χορήγηση της docetaxel συλλέχθηκαν από:

- 1.312 και 121 ασθενείς που έλαβαν 100 mg/m² και 75 mg/m² docetaxel ως μονοθεραπεία, αντίστοιχα.
- 258 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin.
- 406 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin.
- 92 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με την docetaxel σε συνδυασμό με την trastuzumab.
- 255 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με capecitabine.
- 332 ασθενείς (TAX327) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη (παρουσιάζονται οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).
- 1276 ασθενείς (744 και 532 από την TAX 316 και την GEICAM 9805 αντίστοιχα) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (παρουσιάζονται οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).
- 300 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα στομάχου (221 ασθενείς από τη μελέτη φάσης III και 79 ασθενείς από τη μελέτη φάσης II) που λάμβαναν docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και

5-fluorouracil (εμφανίστηκαν κλινικά σημαντικές σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες).

- 174 και 251 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (παρουσιάζονται οι κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).
- 545 ασθενείς (μελέτη STAMPEDE) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και ADT.

Αυτές οι αντιδράσεις περιγράφονται εφαρμόζοντας τα Κριτήρια Συνήθους Τοξικότητας του National Institute of Canada (NCI) (βαθμός 3 = G3· βαθμός 3-4 = G3/4· βαθμός 4 = G4), την ορολογία COSTART και MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις της docetaxel μόνο είναι: ουδετεροπενία [η οποία ήταν αντιστρεπτή και μη αθροιστική· Ο μέσος χρόνος για την πτώση στην ελάχιστη τιμή ήταν 7 ημέρες και η μέση διάρκεια της σοβαρής ουδετεροπενίας (< 500 ουδετερόφιλα/ mm^3) ήταν 7 ημέρες.], αναιμία, αλωπεκία, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, διάρροια και εξασθένηση. Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της docetaxel μπορεί να αυξηθεί όταν η docetaxel χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Για το συνδυασμό με την trastuzumab παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες (όλοι οι βαθμοί) που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 10\%$. Παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (40% έναντι 31%) και ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 4 (34% έναντι 23%) στο σκέλος του συνδυασμού με την trastuzumab συγκρινόμενο με την docetaxel ως μονοθεραπεία.

Για το συνδυασμό με capecitabine, παρουσιάζονται οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή ($\geq 5\%$) και αναφέρθηκαν σε μία μελέτη φάσης III σε ασθενείς με καρκίνο μαστού στις οποίες είχε αποτύχει η θεραπεία με ανθρακυκλίνη (βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine).

Για το συνδυασμό με ADT και με πρεδνιζόνη ή με πρεδνιζολόνη (μελέτη STAMPEDE) παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των 6 κύκλων θεραπείας με docetaxel και έχουν τουλάχιστον 2% υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στο σκέλος θεραπείας με docetaxel συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου, χρησιμοποιώντας την CTCAE κλίμακα βαθμολόγησης.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται συχνά με docetaxel:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν γενικά εμφανιστεί λίγα λεπτά μετά την έναρξη της έγχυσης της docetaxel ενώ συνήθως ήταν ήπιες έως μέτριες. Τα συχνότερα αναφερθέντα συμπτώματα είναι έξαψη, εξάνθημα με ή χωρίς κνησμό, σφίξιμο στο στήθος, οσφυαλγία, δύσπνοια και πυρετός ή ρίγη. Οι σοβαρές αντιδράσεις χαρακτηρίστηκαν από υπόταση και/ή βρογχόσπασμο ή γενικευμένο εξάνθημα/ερύθημα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η εμφάνιση σοβαρής περιφερικής νευροτοξικότητας απαιτεί ελάττωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Ήπια έως μέτρια νευροαισθητικά σημεία που χαρακτηρίζονται από παραισθησία, δυσαισθησία ή άλγος συμπεριλαμβανομένου αισθήματος καύσου. Νευροκινητικά φαινόμενα που χαρακτηρίζονται κυρίως από αδυναμία.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Αναστρέψιμες δερματικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν και χαρακτηρίστηκαν γενικά ως ήπιες ή μέτριες. Αντιδράσεις χαρακτηριζόμενες από εξάνθημα στο οποίο συμπεριλαμβάνονται εντοπισμένα εξανθήματα κυρίως στα πόδια και στα χέρια (συμπεριλαμβανόμενου σοβαρού συνδρόμου στα χέρια και στα πόδια), όπως επίσης και στους βραχίονες, το πρόσωπο ή το θώρακα και συχνά συνοδεύονται από κνησμό. Γενικά τα εξανθήματα εμφανίζονται εντός μιας εβδομάδας από την έγχυση docetaxel. Λιγότερο συχνά αναφέρθηκαν σοβαρά συμπτώματα, όπως εξανθήματα ακολουθούμενα από απολέπιση, τα οποία σπανίως οδήγησαν σε προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της αγωγής με docetaxel (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Σοβαρές διαταραχές στα νύχια που χαρακτηρίζονται από υπόχρωση ή υπέρχρωση και ορισμένες φορές από άλγος και ονυχόλυση.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Οι αντιδράσεις της θέσης έγχυσης ήταν γενικά ήπιες και συμπεριέλαβαν υπέρχρωση, φλεγμονή, ερυθρότητα ή ξηρότητα του δέρματος, φλεβίτιδα ή εξαγγείωση και φλεβική εξοίδηση. Έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών συμπεριλαμβανομένων συμβαμάτων όπως περιφερικό οίδημα και λιγότερο συχνά υπεζωκοτική συλλογή, περικαρδιακή συλλογή, ασκίτης και αύξηση βάρους. Το περιφερικό οίδημα συνήθως αρχίζει από τα κάτω άκρα και μπορεί να γενικευθεί μαζί με αύξηση βάρους 3 κιλών ή παραπάνω. Η κατακράτηση υγρών είναι αθροιστική όσον αφορά τη συχνότητα και τη σοβαρότητα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για το TAXOTERE 100 mg/m² ως μονοθεραπεία

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοιμώξεις (G3/4: 5,7%, συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας και της πνευμονίας, θανατηφόρες στο 1,7% των περιπτώσεων) | Λοίμωξη σχετιζόμενη με G4 ουδετεροπενία (G3/4: 4,6%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G4: 76,4%), Αναιμία (G3/4: 8,9%), Εμπύρετη ουδετεροπενία | Θρομβοπενία (G4: 0,2%) | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Υπερευαισθησία (G3/4: 5,3%) | | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3: 4,1%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 4%), Δυσγευσία (σοβαρή: 0,07%) | | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 0,7%) | Καρδιακή ανεπάρκεια |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|---|-----------------------------------|
| Αγγειακές διαταραχές | | Υπόταση, Υπέρταση, Αιμορραγία | |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Δύσπνοια (σοβαρή: 2,7%) | | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Στοματίτιδα (G3/4: 5,3%), Διάρροια (G3/4: 4%), Ναυτία (G3/4: 4%), Έμετος (G3/4: 3%) | Δυσκοιλιότητα (σοβαρή: 0,2%), Κοιλιακό άλγος (σοβαρό: 1%), Αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα (σοβαρή: 0,3%) | Οισοφαγίτιδα (σοβαρή: 0,4%) |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Δερματικές αντιδράσεις (G3/4: 5,9%), Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 2,6%) | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία (σοβαρή: 1,4%) | Αρθραλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 6,5%), Εξασθένηση (σοβαρή: 11,2%), Άλγος | Αντιδράσεις της θέσης έγχυσης, Θωρακικό άλγος που δεν σχετίζεται με την καρδιά (σοβαρό: 0,4%) | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (< 5%), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (< 4%), G3/4 Αύξηση της AST (< 3%), G3/4 Αύξηση της ALT (< 2%) | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για το TAXOTERE 100 mg/m² ως μονοθεραπεία.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: Αιμορραγικά επεισόδια συνδεδεμένα με βαθμού 3/4 θρομβοπενία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Δεδομένα αναστρεψιμότητας είναι διαθέσιμα για το 35,3% των ασθενών που ανέπτυξαν νευροτοξικότητα μετά τη χορήγηση μονοθεραπείας docetaxel 100 mg/m². Αυτά τα περιστατικά αναστράφηκαν αυτομάτως εντός 3 μηνών.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ σπάνιες: Μία περίπτωση αλωπεκίας η οποία δεν ήταν αναστρέψιμη στο τέλος της μελέτης.

Το 73% των δερματικών αντιδράσεων ήταν αναστρέψιμες μέσα σε 21 ημέρες.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Η μέση αθροιστική δόση έως τη διακοπή της θεραπείας ήταν πάνω από 1.000 mg/m² και ο μέσος χρόνος έως την αναστροφή της κατακράτησης υγρών ήταν 16,4 εβδομάδες (εύρος 0 έως 42 εβδομάδες). Η έναρξη μέτριας και σοβαρής κατακράτησης υγρών καθυστερεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προκαταρκτική αγωγή (μέση αθροιστική δόση: 818,9 mg/m²) σε σύγκριση με ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε προκαταρκτική αγωγή (μέση αθροιστική δόση: 489,7 mg/m²). Εντούτοις, έχει αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια των πρώτων κύκλων της θεραπείας.

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα για το TAXOTERE 75 mg/m² ως μονοθεραπεία

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοιμώξεις (G3/4: 5%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G4: 54,2%), Αναιμία (G3/4: 10,8%), Θρομβοπενία (G4: 1,7%) | Εμπύρετη ουδετεροπενία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (όχι σοβαρή) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 0,8%) | Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 2,5%) |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (όχι σοβαρή) |
| Αγγειακές διαταραχές | | Υπόταση |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 3,3%), Στοματίτιδα (G3/4: 1,7%), Έμετος (G3/4: 0,8%), Διάρροια (G3/4: 1,7%) | Δυσκοιλιότητα |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Δερματικές αντιδράσεις (G3/4: 0,8%) | Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,8%) |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Μυαλγία |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (σοβαρή: 12,4%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,8%), Άλγος | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (< 2%) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 7,8%) | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|---|---|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G4: 91,7%), Αναιμία (G3/4: 9,4%), Εμπύρετη ουδετεροπενία, Θρομβοπενία (G4: 0,8%) | | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (G3/4: 1,2%) | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | | Ανορεξία | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3: 0,4%) | Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0,4%) | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Καρδιακή ανεπάρκεια, Αρρυθμία (όχι σοβαρή) | |
| Αγγειακές διαταραχές | | | Υπόταση |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 5%), Στοματίτιδα (G3/4: 7,8%), Διάρροια (G3/4: 6,2%), Έμετος (G3/4: 5%), Δυσκοιλιότητα | | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,4%), Δερματικές αντιδράσεις (όχι σοβαρές) | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Μυαλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (σοβαρή: 8,1%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 1,2%), Άλγος | Αντιδράσεις της θέσης έγχυσης | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (< 2,5%), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (< 2,5%) | G3/4 Αύξηση της AST (< 1%), G3/4 Αύξηση της ALT (< 1%) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με cisplatin

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 5,7%) | | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G4: 51,5%), Αναιμία (G3/4: 6,9%), Θρομβοπενία (G4: 0,5%) | Εμπύρετη ουδετεροπενία | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Υπερευαισθησία (G3/4: 2,5%) | | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3: 3,7%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 2%) | | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 0,7%) | Καρδιακή ανεπάρκεια |
| Αγγειακές διαταραχές | | Υπόταση (G3/4: 0,7%) | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 9,6%), Έμετος (G3/4: 7,6%), Διάρροια (G3/4: 6,4%), Στοματίτιδα (G3/4: 2%) | Δυσκοιλιότητα | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,7%), Δερματικές αντιδράσεις (G3/4: 0,2%) | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία (σοβαρή: 0,5%) | | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (σοβαρή: 9,9%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,7%), Πυρετός (G3/4: 1,2%) | Αντιδράσεις της θέσης έγχυσης, Άλγος | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (2,1%), G3/4 Αύξηση της ALT (1,3%) | G3/4 Αύξηση της AST (0,5%), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (0,3%) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνου του μαστού για το TAXOTERE 100 mg/m² σε συνδυασμό με trastuzumab

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|-------------------------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 32%), Εμπύρετη ουδετεροπενία (συμπεριλαμβάνεται η ουδετεροπενία που σχετίζεται με τον πυρετό και τη χρήση αντιβιοτικών) ή ουδετεροπενική σηψαιμία | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Αϋπνία | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Παραισθησία, κεφαλαλγία, δυσγευσία, υπαισθησία | |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Δακρύρροια αυξημένη, επιπεφυκίτιδα | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Καρδιακή ανεπάρκεια |
| Αγγειακές διαταραχές | Λεμφοίδημα | |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Επίσταξη, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, ρινοφαρυγγίτιδα, δύσπνοια, βήχας, ρινόρροια | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, ερύθημα, εξάνθημα, διαταραχές των ονύχων | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία, αρθραλγία, άλγος στα άκρα, οστικός πόνος, οσφυαλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση, περιφερικό οίδημα, πυρετός, κόπωση, φλεγμονή βλεννογόνου, άλγος, νόσος ομοιάζουσα με γρίπη, θωρακικό άλγος, ρίγη | Λήθαργος |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Αύξηση σωματικού βάρους | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνου του μαστού για το TAXOTERE 100 mg/m² σε συνδυασμό με trastuzumab

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές: Η τοξικότητα του αίματος ήταν αυξημένη στις ασθενείς που έλαβαν trastuzumab και docetaxel συγκρινόμενη με την docetaxel ως μονοθεραπεία (32% ουδετεροπενία βαθμού 3/4 έναντι 22%, εφαρμόζοντας τα κριτήρια NCI-CTC). Αυτό είναι πιθανό να αποτελεί υποτίμηση της κατάστασης εφόσον η docetaxel μόνη της σε δόση 100 mg/m² είναι γνωστό ότι οδηγεί σε ουδετεροπενία στο 97% των ασθενών, 76% βαθμού 4, με βάση τις χαμηλότερες αιματολογικές εξετάσεις. Η συχνότητα εμπύρετης ουδετεροπενίας/ουδετεροπενικής σηψαιμίας επίσης αυξήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν Herceptin μαζί με docetaxel (23% έναντι 17% των ασθενών που έλαβαν docetaxel ως μονοθεραπεία).

Καρδιακές διαταραχές

Συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε στο 2,2% των ασθενών που έλαβαν docetaxel μαζί με trastuzumab συγκρινόμενη με 0% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε docetaxel ως

μονοθεραπεία. Στο σκέλος της docetaxel μαζί με trastuzumab ποσοστό 64% έλαβαν προηγουμένως ανθρακυκλίνη ως συμπληρωματική θεραπεία σε σύγκριση με ποσοστό 55% στο σκέλος της docetaxel, ως μονοθεραπεία.

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνου του μαστού για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με capecitabine

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | | Καντιντίαση του στόματος (G3/4: < 1%) |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 63%), Αναιμία (G3/4: 10%) | Θρομβοπενία (G3/4: 3%) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 1%), Μειωμένη όρεξη | Αφυδάτωση (G3/4: 2%) |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Δυσγευσία (G3/4: < 1%), Παραίσθησία (G3/4: < 1%) | Ζάλη, Κεφαλαλγία (G3/4: < 1%), Περιφερική νευροπάθεια |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Δακρύρροια αυξημένη | |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Φαρυγγολαρυγγικό άλγος (G3/4: 2%) | Δύσπνοια (G3/4: 1%), Βήχας (G3/4: < 1%), Επίσταξη (G3/4: < 1%) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Στοματίτιδα (G3/4: 18%), Διάρροια (G3/4: 14%), Ναυτία (G3/4: 6%), Έμετος (G3/4: 4%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 1%), Κοιλιακό άλγος (G3/4: 2%), Δυσπεψία | Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Ξηροστομία |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Σύνδρομο χεριού-ποδιού (G3/4: 24%), Αλωπεκία (G3/4: 6%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 2%) | Δερματίτιδα, Ερυθρηματώδες εξάνθημα (G3/4: < 1%), Δυσχρωματισμός ονύχων, Ονυχόλυση (G3/4: 1%) |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία (G3/4: 2%), Αρθραλγία (G3/4: 1%) | Άλγος στα άκρα (G3/4: < 1%), Οσφυαλγία (G3/4: 1%) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (G3/4: 3%), Πυρετός (G3/4: 1%), Κόπωση/αδυναμία (G3/4: 5%), Περιφερικό οίδημα (G3/4: 1%) | Λήθαργος, Άλγος |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | Μειωμένο σωματικό βάρος, G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (9%) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον μεταστατικό ανθεκτικό στον ενουχισμό καρκίνο του προστάτη για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με prednisone ή prednisolone

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|------------------------------------|-------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 3,3%) | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|---|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 32%), Αναιμία (G3/4: 4,9%) | Θρομβοπενία (G3/4: 0,6%), Εμπύρετη ουδετεροπενία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (G3/4: 0,6%) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 1,2%), Δυσγευσία (G3/4: 0%) | Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0%) |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Δακρύρροια αυξημένη (G3/4: 0,6%) |
| Καρδιακές διαταραχές | | Μείωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας της καρδιάς (G3/4: 0,3%) |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | | Επίσταξη (G3/4: 0%), Δύσπνοια (G3/4: 0,6%), Βήχας (G3/4: 0%) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 2,4%), Διάρροια (G3/4: 1,2%), Στοματίτιδα/Φαρυγγίτιδα (G3/4: 0,9%), Έμετος (G3/4: 1,2%) | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (όχι σοβαρές) | Αποφολιδωτικό εξάνθημα (G3/4: 0,3%) |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Αρθραλγία (G3/4: 0,3%), Μυαλγία (G3/4: 0,3%) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Κόπωση (G3/4: 3,9%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,6%) | |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον υψηλού κινδύνου τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με prednisone ή prednisolone και ADT (μελέτη STAMPEDE)

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|-------------------------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 12%), Αναιμία Εμπύρετη ουδετεροπενία (G3-4: 15%) | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (G3/4: 1%) |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος | | Διαβήτης (G3-4: 1%) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | | Ανορεξία |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Αϋπνία (G3: 1%) | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|---|
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (≥G3: 2%) ^a Κεφαλαλγία | Ζάλη |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Θολή όραση |
| Καρδιακές διαταραχές | | Υπόταση (G3: 0%) |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Δύσπνοια (G3: 1%) Βήχας (G3: 0%) Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (G3: 1%) | Φαρυγγίτιδα (G3: 0%) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Διάρροια (G3: 3%) Στοματίτιδα (G3: 0%) Δυσκοιλιότητα (G3: 0%) Ναυτία (G3: 1%) Δυσπεψία Κοιλιακός πόνος (G3: 0%) Μετεωρισμός | Έμετος (G3: 1%) |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία(G3: 3%) ^a Διαταραχές των ονύχων (G3: 1%) | Εξάνθημα |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Λήθαργος (G3-4: 2%) Γριπώδη συμπτώματα (G3: 0%) Εξασθένηση (G3: 0%) Κατακράτηση υγρών | Πυρετός (G3: 1%) Στοματική καντιντίαση Υπασβεσταιμία (G3: 0%) Υποφωσφαταιμία (G3-4: 1%) Υποκαλιαιμία (G3: 0%) |

^a Από τη μελέτη GETUG AFU15

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στην επικουρική θεραπεία με TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin και cyclophosphamide σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικούς λεμφαδένες (TAX 316) ή αρνητικούς λεμφαδένες (GEICAM 9805) - συγκεντρωτικά δεδομένα

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 2,4%), Ουδετεροπενική λοίμωξη (G3/4: 2,6%) | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|---|--|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Αναιμία (G3/4: 3%), Ουδετεροπενία (G3/4: 59,2%), Θρομβοπενία (G3/4: 1,6%), Εμπύρετη ουδετεροπενία (G3/4: NA) | | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (G3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 1,5%) | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Δυσγευσία (G3/4: 1,5%), Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: <0,1%) | Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0%) | Συγκοπή (G3/4: 0%) Νευροτοξικότητα (G3/4: 0%) Υπνηλία (G3/4: 0%) |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Επιπεφυκίτιδα (G3/4: <0,1%) | Αυξημένη δακρύρροια (G3/4: <0,1%), | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 0,2%), | |
| Αγγειακές διαταραχές | Εξάψεις (G3/4: 0,5%) | Υπόταση (G3/4: 0%) Φλεβίτιδα (G3/4: 0%), | Λεμφοίδημα (G3/4: 0%) |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | | Βήχας (G3/4: 0%) | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 5,0%), Στοματίτιδα (G3/4: 6,0%), Έμετος (G3/4: 4,2%), Διάρροια (G3/4: 3,4%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 0,5%) | Κοιλιακό άλγος (G3/4: 0,4%) | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (εμμένουσα: <3%), Διαταραχή του δέρματος (G3/4: 0,6%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 0,4%) | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία (G3/4: 0,7%), Αρθραλγία (G3/4: 0,2%) | | |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Αμηνόρροια (G3/4: NA) | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|--|--|-----------------------------------|
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (G3/4: 10,0%), Πυρετός (G3/4: NA), Περιφερικό οίδημα (G3/4: 0,2%) | | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | Αύξηση σωματικού βάρους (G3/4: 0%) Μείωση σωματικού βάρους (G3/4: 0,2%) | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στην επικουρική θεραπεία με TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin και cyclophosphamide σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικούς λεμφαδένες (TAX 316) ή αρνητικούς λεμφαδένες (GEICAM 9805)

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Στη μελέτη TAX316 η περιφερική αισθητική νευροπάθεια εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 84 ασθενείς (11,3%) στο σκέλος TAC και σε 15 ασθενείς (2 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών), παρατηρήθηκε ότι η περιφερική αισθητική νευροπάθεια συνεχιζόταν σε 10 ασθενείς (1,3%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,3%) στο σκέλος FAC.

Στη μελέτη GEICAM 9805, η περιφερική αισθητική νευροπάθεια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 10 ασθενείς (1,9%) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η περιφερική αισθητική νευροπάθεια συνεχιζόταν σε 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Καρδιακές διαταραχές

Στη μελέτη TAX316, 26 ασθενείς (3,5%) στο σκέλος TAC και 17 ασθενείς (2,3%) στο σκέλος FAC εμφάνισαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Όλες εκτός από μια ασθενή σε κάθε σκέλος διαγνώστηκαν με ΣΚΑ σε περισσότερο από 30 ημέρες από την περίοδο της αγωγής. Δύο ασθενείς στο σκέλος TAC και 4 ασθενείς στο σκέλος FAC απεβίωσαν λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.

Στη μελέτη GEICAM 9805, 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος FAC ανέπτυξαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατά την περίοδο παρακολούθησης. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), καμία ασθενής στο σκέλος TAC δεν είχε ΣΚΑ και 1 ασθενής στο σκέλος TAC απεβίωσε λόγω διατατικής μυοκαρδιοπάθειας και παρατηρήθηκε ότι η ΣΚΑ συνεχιζόταν σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Στη μελέτη TAX316 αλωπεκία που επέμεινε στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας παρατηρήθηκε σε 687 από τους 744 ασθενείς (92,3%) σε TAC και σε 645 από τους 736 ασθενείς (87,6%) σε FAC.

Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) η αλωπεκία παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 29 ασθενείς TAC (3,9%) και 16 ασθενείς FAC (2,2%). Στη μελέτη GEICAM 9805 αλωπεκία που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 49 ασθενείς (9,2%) στο σκέλος TAC και σε 35 ασθενείς (6,7%) στο σκέλος FAC. Η αλωπεκία που σχετιζόταν με το φάρμακο της μελέτης ξεκίνησε ή επιδεινώθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης σε 42 ασθενείς (7,9%) στο σκέλος TAC και σε 30 ασθενείς (5,8%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η αλωπεκία συνεχιζόταν σε 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Στη μελέτη TAX316 αμηνόρροια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 202 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (27,2%) και 125 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (17,0%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι η αμηνόρροια συνεχιζόταν σε 121 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (16,3%) και σε 86 ασθενείς στο σκέλος FAC (11,7%).

Στη μελέτη GEICAM 9805 αμηνόρροια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 18 ασθενείς (3,4 %) στο σκέλος TAC και σε 5 ασθενείς (1,0 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η αμηνόρροια συνεχιζόταν σε 7 ασθενείς (1,3%) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος FAC.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Στη μελέτη TAX316 περιφερικό οίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας παρατηρήθηκε σε 119 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (16,0%) και 23 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (3,1%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών), το περιφερικό οίδημα συνεχιζόταν σε 19 ασθενείς στο σκέλος TAC (2,6%) και σε 4 ασθενείς στο σκέλος FAC (0,5%).

Στη μελέτη TAX316 λεμφοίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 11 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (1,5%) και 1 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (0,1%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι το λεμφοίδημα συνεχιζόταν σε 6 ασθενείς στο σκέλος TAC (0,8%) και σε 1 ασθενή στο σκέλος FAC (0,1%).

Στη μελέτη TAX316 εξασθένιση που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 236 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (31,7%) και 180 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (24,5%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι η εξασθένιση συνεχιζόταν σε 29 ασθενείς στο σκέλος TAC (3,9%) και σε 16 ασθενείς στο σκέλος FAC (2,2%).

Στη μελέτη GEICAM 9805 περιφερικό οίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), καμία ασθενής (0%) στο σκέλος TAC δεν είχε περιφερικό οίδημα και παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC. Το λεμφοίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 5 ασθενείς (0,9%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, παρατηρήθηκε ότι το λεμφοίδημα συνεχιζόταν σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Η εξασθένιση που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 12 ασθενείς (2,3 %) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, παρατηρήθηκε ότι η εξασθένιση συνεχιζόταν σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος FAC.

Οξεία λευχαιμία/Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης στη μελέτη TAX316, οξεία λευχαιμία αναφέρθηκε σε 3 από τις 744 ασθενείς (0,4%) σε TAC και σε 1 από τις 736 ασθενείς (0,1%) σε FAC. Μία ασθενής στο σκέλος TAC (0,1%) και 1 ασθενής στο σκέλος FAC (0,1%) απεβίωσαν λόγω AML κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών). Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο αναφέρθηκε σε 2 από τις 744 ασθενείς (0,3%) σε TAC και σε 1 από τις 736 ασθενείς (0,1%) σε FAC.

Μετά από περίοδο παρακολούθησης 10 ετών της μελέτης GEICAM 9805, οξεία λευχαιμία παρουσιάστηκε σε 1 από τις 532 (0,2%) ασθενείς στο σκέλος TAC. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά σε

ασθενείς στο σκέλος FAC. Δεν διαγνώστηκε καμία ασθενής με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σε καμία από τις ομάδες θεραπείας.

Επιπλοκές της ουδετεροπενίας

Ο πίνακας που δίνεται πιο κάτω καταδεικνύει ότι η επίπτωση της ουδετεροπενίας βαθμού 4, της εμπύρετης ουδετεροπενίας και της ουδετεροπενικής λοίμωξης ήταν μειωμένη σε ασθενείς που λάμβαναν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF αφού κατέστη υποχρεωτική στο σκέλος TAC - μελέτη GEICAM.

Ουδετεροπενικές επιπλοκές σε ασθενείς που λάμβαναν TAC με ή χωρίς πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (GEICAM 9805)

| | Χωρίς πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (n = 111) n (%) | Με πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (n = 421) n (%) |
|-------------------------------------|---|--|
| Ουδετεροπενία (Βαθμού 4) | 104 (93,7) | 135 (32,1) |
| Εμπύρετη ουδετεροπενία | 28 (25,2) | 23 (5,5) |
| Ουδετεροπενική λοίμωξη | 14 (12,6) | 21 (5,0) |
| Ουδετεροπενική λοίμωξη (Βαθμού 3-4) | 2 (1,8) | 5 (1,2) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο αδενοκαρκίνωμα στομάχου για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Ουδετεροπενική λοίμωξη, Λοίμωξη (G3/4: 11,7%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Αναιμία (G3/4: 20,9%), Ουδετεροπενία (G3/4: 83,2%), Θρομβοπενία (G3/4: 8,8%), Εμπύρετη ουδετεροπενία | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Υπερευαισθησία (G3/4: 1,7%) | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 11,7%) | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 8,7%) | Ζάλη (G3/4: 2,3%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 1,3%) |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Δακρύρροια αυξημένη (G3/4: 0%) |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (G3/4: 0%) |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 1,0%) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Διάρροια (G3/4: 19,7%), Ναυτία (G3/4: 16%), Στοματίτιδα (G3/4: 23,7%), Έμετος (G3/4: 14,3%) | Δυσκοιλιότητα (G3/4: 1,0%), Γαστρεντερικό άλγος (G3/4: 1,0%), Οισοφαγίτιδα/δυσφαγία/οδυνο- |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|--|---|
| | | φαγία (G3/4: 0,7%) |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (G3/4: 4,0%) | Εξάνθημα κνησμών (G3/4: 0,7%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 0,7%), Δερματική απολέπιση (G3/4: 0%) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Λήθαργος (G3/4: 19,0%), Πυρετός (G3/4: 2,3%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή/απειλητική για τη ζωή: 1%) | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο αδενοκαρκίνωμα στομάχου για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε 17,2% και 13,5% των ασθενών αντίστοιχα, ανεξάρτητα από τη χρήση G-CSF. Το G-CSF χρησιμοποιήθηκε για δευτερογενή πρόληψη σε 19,3% των ασθενών (10,7% των κύκλων). Εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε 12,1% και 3,4% των ασθενών αντίστοιχα όταν οι ασθενείς έλαβαν προληπτικά G-CSF, σε 15,6% και 12,9% των ασθενών χωρίς προληπτική χρήση G-CSF (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-φθοριοουρακίλη

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 6,3%), Ουδετεροπενική λοίμωξη | | |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες) | | Καρκινικό άλγος (G3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G 3/4: 76,3%), Αναιμία (G 3/4: 9,2%), Θρομβοπενία (G 3/4: 5,2%) | Εμπύρετη ουδετεροπενία | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (όχι σοβαρή) | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της | Ανορεξία (G3/4: 0,6%) | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|---|-----------------------------------|
| θρέψης | | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Δυσγευσία/Παροσμία, Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G 3/4: 0,6%) | Ζάλη | |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Αυξημένη δακρύρροια, Επιπεφυκίτιδα | |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Ισχαιμία του μυοκαρδίου (G3/4: 1,7%) | Αρρυθμία (G3/4: 0,6%) |
| Αγγειακές διαταραχές | | Φλεβική διαταραχή (G3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G 3/4: 0,6%), Στοματίτιδα (G 3/4: 4,0%), Διάρροια (G 3/4: 2,9%), Έμετος (G 3/4: 0,6%) | Δυσκοιλιότητα, Οισοφαγίτιδα / δυσφαγία / οδυνοφαγία (G 3/4: 0,6%), Κοιλιακό άλγος, Δυσπεψία, Αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα (G 3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (G 3/4: 10,9%) | Κνησμός/εξάνθημα, Ξηροδερμία, Απολέπιση (G 3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Μυαλγία (G 3/4: 0,6%) | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Λήθαργος, Πυρεξία (G 3/4: 0,6%), Κατακράτηση υγρών, Οίδημα | | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | Αύξηση σωματικού βάρους | |

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 3,6%) | Ουδετεροπενική λοίμωξη | |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες) | | Καρκινικό άλγος (G3/4: 1,2%) | |
| Διαταραχές του | Ουδετεροπενία (G3/4: | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|-----------------------------------|
| αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | 83,5%), Αναιμία (G3/4: 12,4%), Θρομβοπενία (G3/4: 4,0%), Εμπύρετη ουδετεροπενία | | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | | Υπερευαισθησία |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 12,0%) | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Δυσγευσία/Παροσμία (G3/4: 0,4%), Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 1,2%) | Ζάλη (G3/4: 2,0%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0,4%) | |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Αυξημένη δακρύρροια | Επιπεφυκίτιδα |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (G3/4: 1,2%) | | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 2,0%) | Ισχαιμία του μυοκαρδίου |
| Αγγειακές διαταραχές | | | Φλεβική διαταραχή |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 13,9%), Στοματίτιδα (G3/4: 20,7%), Έμετος (G3/4: 8,4%), Διάρροια (G3/4: 6,8%), Οισοφαγίτιδα / δυσφαγία / οδυνοφαγία (G3/4: 12,0%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 0,4%) | Δυσπεψία (G3/4: 0,8%), Γαστρεντερικό άλγος (G3/4: 1,2%), Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (G3/4: 0,4%) | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (G3/4: 4,0%), Κνησμώδες εξάνθημα | Ήεροδερμία, Απολέπιση | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Μυαλγία (G3/4: 0,4%) | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Λήθαργος (G3/4: 4,0%), Πυρεξία (G3/4: 3,6%), Κατακράτηση υγρών (G3/4: 1,2%), Οίδημα (G3/4: 1,2%) | | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Μείωση σωματικού βάρους | | Αύξηση σωματικού βάρους |

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)
Έχουν αναφερθεί δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (συχνότητα μη γνωστές), συμπεριλαμβανομένου του μη Hodgkin λεμφώματος σε σχέση με docetaxel όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες αντικαρκινικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες. Έχουν αναφερθεί οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (συχνότητα όχι συχνές) σε πιλοτικές κλινικές μελέτες σε καρκίνο του μαστού με σχήμα TAC.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Αναφέρθηκαν καταστολή του μυελού των οστών καθώς και άλλες αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Έχει αναφερθεί διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC), συχνά σε συνδυασμό με σηψαιμία ή πολυοργανική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν αναφερθεί ορισμένα περιστατικά αναφυλακτικής καταπληξίας, μερικές φορές θανατηφόρα. Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συχνότητα μη γνωστή) με τη docetaxel σε ασθενείς οι οποίοι είχαν εμφανίσει προηγουμένως αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην πακλιταξέλη.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Κατά τη χορήγηση docetaxel σπάνια έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις σπασμών ή παροδικής απώλειας της συνείδησης. Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται μερικές φορές κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Οφθαλμικές διαταραχές

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παροδικών διαταραχών της όρασης (λάμπεις, σκότωμα) οι οποίες κατά κανόνα εμφανίστηκαν κατά την έγχυση του φαρμακευτικού προϊόντος και σε συνδυασμό με αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Αυτές ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της έγχυσης. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις δακρύρροιας με ή χωρίς επιπεφυκίτιδα καθώς και περιπτώσεις απόφραξης του δακρυϊκού πόρου έχοντας ως επακόλουθο την εμφάνιση υπερβολικών δακρύων. Περιπτώσεις κυστεοειδούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας (CMO) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν docetaxel.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ωτοτοξικότητας, έκπτωσης της ακουστικής οξύτητας και/ή απώλεια ακοής.

Καρδιακές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου. Έχει αναφερθεί κοιλιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας (συχνότητα μη γνωστή), ενίοτε θανατηφόρος, σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με docetaxel σε συνδυασμό με άλλα σχήματα που περιλαμβάνουν δοξορουβικίνη, 5-φθοριοουρακίλη και/ή κυκλοφωσφαμίδη.

Αγγειακές διαταραχές

Σπάνια έχουν αναφερθεί φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και περιπτώσεις διαμέσου πνευμονίας/πνευμονίτιδας, διαμέσου πνευμονοπάθειας, πνευμονικής ίνωσης και αναπνευστικής ανεπάρκειας μερικές φορές θανατηφόρες έχουν αναφερθεί σπανίως. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονίτιδας από ακτινοβολία σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα ακτινοθεραπεία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις εντεροκολίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της κολίτιδας, ισχαιμικής κολίτιδας και ουδετεροπενικής εντεροκολίτιδας, με πιθανή θανατηφόρο έκβαση (συχνότητα μη γνωστή).

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά αφυδάτωσης ως συνέπεια γαστρεντερικών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένης της εντεροκολίτιδας και της διάρρηξης του γαστρεντερικού σωλήνα.

Σπάνια αναφέρθηκαν περιπτώσεις ειλεού και εντερικής απόφραξης.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατίτιδας, μερικές φορές θανατηφόρες κατ' αρχήν σε ασθενείς με προϋπάρχουσες διαταραχές του ήπατος.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Περιπτώσεις δερματικού ερυθματώδους λύκου, φυσαλιδωδών ρήξεων όπως πολύμορφο ερύθημα, και σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TNT) και Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) έχουν αναφερθεί με docetaxel. Μεταβολές ομοιάζουσες με σκληρόδερμα, των οποίων συνήθως προηγούνταν το περιφερικό λεμφοίδημα έχουν αναφερθεί με την docetaxel. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μόνιμης αλωπεκίας (συχνότητα μη γνωστή).

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Νεφρική δυσλειτουργία και νεφρική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί. Σε περίπου 20% αυτών των περιπτώσεων δεν υπήρχαν παράγοντες κινδύνου για οξεία νεφρική ανεπάρκεια όπως συγχορήγηση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων και γαστρεντερικών διαταραχών.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Σπάνια έχουν αναφερθεί φαινόμενα από αναμνηστική ακτινοβολία. Έχει παρατηρηθεί αναμνηστική αντίδραση στη θέση ένεσης σε σημείο προηγούμενης εξαγγείωσης (επανεμφάνιση δερματικής αντίδρασης στο σημείο μιας προηγούμενης εξαγγείωσης μετά τη χορήγηση δοσεταξέλης σε διαφορετική θέση) (συχνότητα μη γνωστή).

Η κατακράτηση υγρών δεν συνοδεύτηκε από οξεία περιστατικά oligουρίας ή υπότασης. Αφυδάτωση και πνευμονικό οίδημα σπάνια αναφέρθηκαν.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπονατριάμιας, που σχετίζονται κυρίως με αφυδάτωση, έμετο και πνευμονία. Έχουν παρατηρηθεί υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία και υποασβεστιαίμια, συνήθως σε συνδυασμό με γαστρεντερικές διαταραχές και ιδιαίτερα με διάρροια. Έχει αναφερθεί σύνδρομο λύσης όγκου, δυνητικά θανατηφόρο (μη γνωστή συχνότητα).

Μυοσκελετική διαταραχή

Μυοσίτιδα έχει αναφερθεί με docetaxel (μη γνωστή συχνότητα).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπήρξαν κάποιες αναφορές υπερδοσολογίας. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για τη λήψη υπερβολικής δόσης docetaxel. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να νοσηλεύεται σε ειδική μονάδα κάτω από στενή παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, μπορεί να αναμένεται επίταση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι κύριες αναμενόμενες επιπλοκές υπερδοσολογίας συνίστανται σε καταστολή του μυελού των οστών, περιφερική νευροτοξικότητα και βλεννογονίτιδα. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπευτικώς G-CSF το συντομότερο δυνατό αφού γίνει αντιληπτή η υπερδοσολογία. Άλλα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα θα πρέπει να λαμβάνονται, όπως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ταξάνες, κωδικός ATC: L01CD02

Μηχανισμός δράσης

Η docetaxel είναι αντνεοπλασματικός παράγοντας που δρα προάγοντας τη συνάθροιση της τουμπουλίνης σε σταθερούς μικροσωληνίσκους και αναστέλλει την αποδόμησή τους, προκαλώντας σημαντική ελάττωση της ελεύθερης τουμπουλίνης. Η σύνδεση της docetaxel στους μικροσωληνίσκους δεν μεταβάλλει τον αριθμό των πρωτονηματίων.

Έχει δειχθεί *in vitro* ότι η docetaxel διαρρηγνύει το μικροσωληναριακό δίκτυο των κυττάρων το οποίο είναι απαραίτητο για ζωτικές μιτωτικές και διάμεσης φάσης κυτταρικές λειτουργίες.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η docetaxel έδειξε *in vitro* κυτταροτοξική δράση σε κυτταρικές σειρές προερχόμενες από διάφορους όγκους ποντικών ή ανθρώπου, καθώς επίσης και σε προσφάτως αφαιρεθέντες ανθρώπινους όγκους σε κλωνογενείς δοκιμασίες. Η docetaxel επιτυγχάνει υψηλές ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις με μακρό χρόνο παραμονής στο κύτταρο. Επιπροσθέτως, η docetaxel βρέθηκε ότι είναι δραστική σε μερικές, αλλά όχι σε όλες τις κυτταρικές σειρές, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αυξημένη έκφραση της p-γλυκοπρωτεΐνης ελεγχόμενης από το γονίδιο που ευθύνεται για την ανάπτυξη πολλαπλής αντίστασης σε φάρμακα (multidrug resistance). *In vivo*, η δράση της docetaxel είναι ανεξάρτητη από το θεραπευτικό σχήμα και έχει ευρύ φάσμα αντνεοπλασματικής δράσης σε προχωρημένα μοσχεύματα όγκων ποντικών ή ανθρώπων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Καρκίνος του μαστού

TAXOTERE σε συνδυασμό με *doxorubicin* και *κυκλοφωσφαμίδη*: συμπληρωματική θεραπεία

Ασθενείς με εγχειρίσιμο και θετικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού (TAX 316)

Τα δεδομένα από μια πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη υποστηρίζουν τη χρήση της docetaxel ως συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με εγχειρίσιμο και θετικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού και KPS \geq 80%, ηλικίας 18-70 ετών. Μετά τη στρωματοποίηση βάσει του αριθμού των θετικών λεμφαδένων (1-3, 4+), 1491 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 75 mg/m² docetaxel μία ώρα μετά από τη χορήγηση 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (σκέλος TAC) ή 50 mg/m² doxorubicin ακολουθούμενο από 500 mg/m² fluorouracil και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (σκέλος FAC). Και τα δύο σχήματα χορηγήθηκαν εφάπαξ κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. Η docetaxel χορηγήθηκε με έγχυση, διάρκειας μίας ώρας, ενώ όλα τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως ως δόση εφόδου κατά την 1η ημέρα. Το G-CSF χορηγήθηκε ως δευτερεύουσα πρόληψη σε ασθενείς που παρουσίασαν επιπεπλεγμένη ουδετεροπενία (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή λοίμωξη). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος TAC έλαβαν αντιβιοτική προφυλακτική θεραπεία με ciprofloxacin 500 mg, από του στόματος, δύο φορές ημερησίως για 10 ημέρες, αρχίζοντας από την 5η ημέρα του κάθε κύκλου ή αντίστοιχο αντιβιοτικό. Και στα δύο σκέλη, μετά από τον τελευταίο κύκλο χημειοθεραπείας, οι ασθενείς που είχαν θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων ή/και προγεστερόνης έλαβαν 20 mg ταμοξιφένης ημερησίως για 5 χρόνια. Η συμπληρωματική θεραπεία ακτινοβολίας περιγράφηκε σύμφωνα με τις επίκαιρες κατευθυντήριες οδηγίες των συμμετεχόντων ιδρυμάτων και εφαρμόστηκε σε 69% των ασθενών που έλαβαν TAC και σε 72% των ασθενών που έλαβαν FAC.

Πραγματοποιήθηκαν δύο ενδιάμεσες αναλύσεις και μια τελική ανάλυση. Η πρώτη ενδιάμεση ανάλυση σχεδιάστηκε 3 χρόνια μετά την ημερομηνία κατά την οποία είχε γίνει η στρατολόγηση των μισών ασθενών στη μελέτη. Η δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση έγινε αφότου είχαν καταγραφεί συνολικά 400 συμβάντα DFS, τα οποία οδήγησαν σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 55 μηνών. Η τελική

ανάλυση έγινε όταν όλες οι ασθενείς έφτασαν την επίσκεψη παρακολούθησης των 10 ετών (εκτός εάν είχαν κάποιο συμβάν DFS ή προηγουμένως ήταν αδύνατη η παρακολούθησή τους). Η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) ήταν το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και η Συνολική επιβίωση (OS) ήταν το δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Μια τελική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με μια πραγματική διάμεση παρακολούθηση 96 μηνών. Αποδείχθηκε σημαντικά μεγαλύτερη, ελεύθερη νόσου, επιβίωση στο σκέλος TAC σε σύγκριση με το σκέλος FAC. Η συχνότητα υποτροπών στα 10 χρόνια μειώθηκε στους ασθενείς που έλαβαν το TAC έναντι εκείνων που έλαβαν το FAC (39% έναντι 45%, αντίστοιχα), ήτοι απόλυτη μείωση του κινδύνου σε ποσοστό 6% ($p = 0,0043$). Επίσης η συνολική επιβίωση στα 10 χρόνια αυξήθηκε σημαντικά με το TAC σε σύγκριση με το FAC (76% έναντι 69%, αντίστοιχα), ήτοι απόλυτη μείωση του κινδύνου θανάτου σε ποσοστό 7% ($p = 0,002$). Επειδή το όφελος που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στη DFS και στη OS, η θετική αναλογία οφέλους/κινδύνου για το TAC σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν καταδείχθηκε πλήρως στην τελική ανάλυση.

Συνολικά, τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν θετική αναλογία οφέλους κινδύνου για το TAC συγκριτικά με το FAC.

Αναλύθηκαν οι υποπληθυσμοί των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με το TAC σύμφωνα με τους προοπτικά καθορισμένους κύριους προγνωστικούς παράγοντες:

| Υποπληθυσμός ασθενών | Αριθμός ασθενών | Επιβίωση ελεύθερη νόσου | | | Συνολική επιβίωση | | |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------------|-----------|--------|--------------------|-----------|--------|
| | | Αναλογία κινδύνου* | 95% CI | p = | Αναλογία κινδύνου* | 95% CI | p = |
| Αριθμός θετικών λεμφαδένων | | | | | | | |
| Συνολικά | 745 | 0,80 | 0,68-0,93 | 0,0043 | 0,74 | 0,61-0,90 | 0,0020 |
| 1-3 | 467 | 0,72 | 0,58-0,91 | 0,0047 | 0,62 | 0,46-0,82 | 0,0008 |
| 4+ | 278 | 0,87 | 0,70-1,09 | 0,2290 | 0,87 | 0,67-1,12 | 0,2746 |

*Αναλογία κινδύνου μικρότερη από 1 δεικνύει ότι το TAC συνδέεται με μεγαλύτερη επιβίωση, ελεύθερη νόσου και συνολική επιβίωση έναντι του FAC

Ασθενείς με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία (GEICAM 9805)

Τα δεδομένα από μία πολυκεντρική ανοικτή τυχαιοποιημένη μελέτη υποστηρίζουν τη χρήση του TAXOTERE για τη συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία. 1060 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε 75 mg/m² TAXOTERE χορηγούμενα 1 ώρα μετά από 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (539 ασθενείς στο σκέλος TAC) είτε 50 mg/m² doxorubicin ακολουθούμενα από 500 mg/m² fluorouracil και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (521 ασθενείς στο σκέλος FAC), ως συμπληρωματική θεραπεία των ασθενών με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής σύμφωνα με τα κριτήρια St. Gallen του 1998 (μέγεθος όγκου >2 εκατοστά ή/και ER και PR αρνητικό ή/και υψηλό ιστολογικό/πυρηνικό βαθμό κακοήθειας (βαθμού 2 έως 3) ή/και ηλικία <35 ετών). Αμφότερα τα σχήματα χορηγούνταν μία φορά κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. Το TAXOTERE χορηγείτο ως έγχυση διάρκειας μίας ώρας, ενώ όλα τα υπόλοιπα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνταν ενδοφλεβίως κατά την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες. Η πρωτογενής προφύλαξη με G-CSF κατέστη υποχρεωτική στο σκέλος TAC μετά την τυχαιοποίηση 230 ασθενών. Η επίπτωση ουδετεροπενίας βαθμού 4, εμπύρετης ουδετεροπενίας και ουδετεροπενικής λοίμωξης ήταν μειωμένη σε ασθενείς που έλαβαν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (βλ. παράγραφο 4.8). Σε αμφότερα τα σκέλη, μετά τον τελευταίο κύκλο της χημειοθεραπείας, οι ασθενείς με ER+ ή/και PgR+ όγκους λάμβαναν 20 mg ταμοξιφένης μία φορά την ημέρα για έως και 5 έτη. Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των συμμετεχόντων ιδρυμάτων και εφαρμόστηκε σε 57,3% των ασθενών που έλαβαν TAC και σε 51,2% των ασθενών που έλαβαν FAC.

Μία αρχική ανάλυση και μία επικαιροποιημένη ανάλυση διεξήχθησαν. Η αρχική ανάλυση έγινε όταν

όλοι οι ασθενείς είχαν περίοδο παρακολούθησης μεγαλύτερη των 5 ετών (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 77 μηνών). Η επικαιροποιημένη ανάλυση διενεργήθηκε όταν όλοι οι ασθενείς έφτασαν την επίσκεψη παρακολούθησης των 10 ετών (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών) (εκτός εάν είχαν κάποιο συμβάν DFS ή προηγουμένως ήταν αδύνατη η παρακολούθησή τους). Η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) ήταν το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και η συνολική επιβίωση (OS) ήταν το δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση για το σκέλος TAC σε σύγκριση με το σκέλος FAC. Οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 32% του κινδύνου υποτροπής σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), $p = 0,01$). Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 10 ετών και 5 μηνών, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 16,5% του κινδύνου υποτροπής σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), $p=0,1646$). Τα δεδομένα από την επιβίωση ελεύθερη νόσου δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά αλλά εξακολουθούσαν να συνδέονται με θετική τάση προς όφελος του TAC.

Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών η συνολική επιβίωση (OS) ήταν επίσης μεγαλύτερη στο σκέλος TAC με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC να εμφανίζουν μείωση κατά 24% του κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με το σκέλος FAC (αναλογία κινδύνου = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, $p = 0,29$). Ωστόσο, η κατανομή της OS δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των 2 ομάδων. Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 10 ετών και 5 μηνών, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 9% του κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Το ποσοστό επιβίωσης ήταν 93,7% στο σκέλος TAC και 91,4% στο σκέλος FAC, στο χρονικό σημείο των 8 ετών παρακολούθησης, και 91,3% στο σκέλος TAC και 89% στο σκέλος FAC, στο χρονικό σημείο των 10 ετών παρακολούθησης.

Η θετική αναλογία οφέλους κινδύνου παραμένει αμετάβλητη για το TAC σε σύγκριση με το FAC.

Αναλύθηκαν υποσύνολα ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με TAC σύμφωνα με τους προοπτικά καθορισμένους μείζονες προγνωστικούς παράγοντες στην αρχική ανάλυση (στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών) (βλ. πίνακα πιο κάτω):

Αναλύσεις Υποσυνόλων - Μελέτη Συμπληρωματικής Θεραπείας σε Ασθενείς με Καρκίνο του Μαστού και Αρνητικούς Λεμφαδένες (Ανάλυση Πρόθεσης-προς-Θεραπεία)

| Υποσύνολο ασθενών | Αριθμός ασθενών στην ομάδα TAC | Ελεύθερη Νόσου Επιβίωση | |
|---|--------------------------------|-------------------------|-----------|
| | | Αναλογία κινδύνου* | 95% CI |
| Σύνολο | 539 | 0,68 | 0,49-0,93 |
| Ηλικιακή κατηγορία 1 | | | |
| <50 ετών | 260 | 0,67 | 0,43-1,05 |
| ≥50 ετών | 279 | 0,67 | 0,43-1,05 |
| Ηλικιακή κατηγορία 2 | | | |
| <35 ετών | 42 | 0,31 | 0,11-0,89 |
| ≥35 ετών | 497 | 0,73 | 0,52-1,01 |
| Κατάσταση ορμονικών υποδοχέων | | | |
| Αρνητική | 195 | 0,7 | 0,45-1,1 |
| Θετική | 344 | 0,62 | 0,4-0,97 |
| Μέγεθος όγκου | | | |
| ≤2 εκατοστά | 285 | 0,69 | 0,43-1,1 |
| >2 εκατοστά | 254 | 0,68 | 0,45-1,04 |
| Ιστολογικός βαθμός | | | |
| Βαθμός 1 (περιλαμβάνει μη αξιολογήσιμο βαθμό) | 64 | 0,79 | 0,24-2,6 |

| | | | |
|-----------------------------------|-----|------|-----------|
| Βαθμός 2 | 216 | 0,77 | 0,46-1,3 |
| Βαθμός 3 | 259 | 0,59 | 0,39-0,9 |
| Κατάσταση εμμηνόπαυσης | | | |
| Προεμμηνοπαυσιακή | 285 | 0,64 | 0,40-1 |
| Μετεμμηνοπαυσιακή | 254 | 0,72 | 0,47-1,12 |

*Αναλογία κινδύνου (TAC/FAC) μικρότερη από 1 υποδεικνύει ότι το TAC σχετίζεται με μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση σε σύγκριση με το FAC.

Διερευνητικές αναλύσεις υποομάδων για την ελεύθερη νόσου επιβίωση για ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια χημειοθεραπείας St. Gallen του 2009 – (πληθυσμός ITT) πραγματοποιήθηκαν και παρουσιάζονται πιο κάτω

| | TAC (n=539) | FAC (n=521) | Αναλογία κινδύνου (TAC/FAC) (95% CI) | τιμή του p (p-value) |
|---|-----------------------|-----------------------|--|---------------------------------|
| Υποομάδες | | | | |
| Ικανοποίηση σχετικής ένδειξης για χημειοθεραπεία ^a | | | | |
| Όχι | 18/214 (8,4%) | 26/227 (11,5%) | 0,796 (0,434 - 1,459) | 0,4593 |
| Ναι | 48/325 (14,8%) | 69/294 (23,5%) | 0,606 (0,42 - 0,877) | 0,0072 |

TAC = docetaxel, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη
FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη
CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ER = υποδοχέας οιστρογόνων
PR = υποδοχέας προγεστερόνης
^a ER/PR-αρνητικός ή βαθμού 3 ή μέγεθος όγκου >5 εκατοστά

Η αναλογία κινδύνου υπολογίστηκε με τη χρήση του υποδείγματος αναλογικών κινδύνων του Cox με την ομάδα θεραπείας ως παράγοντα.

TAXOTERE ως μονοθεραπεία

Δύο τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες φάσης III, οι οποίες περιελάμβαναν σύνολο 326 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες ή 392 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με ανθρακυκλίνες, πραγματοποιήθηκαν με χορήγηση της docetaxel στη συνιστώμενη δοσολογία και το σχήμα 100 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες.

Στις ασθενείς στις οποίες είχε αποτύχει η θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες, η docetaxel συγκρίθηκε με τη doxorubicin (75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες). Χωρίς να επηρεάσει το συνολικό χρόνο επιβίωσης (15 μήνες για τη docetaxel έναντι 14 μηνών για τη doxorubicin, p = 0,38) ή το χρόνο μέχρι την πρόοδο της νόσου (27 εβδομάδες για τη docetaxel έναντι 23 εβδομάδων για τη doxorubicin, p = 0,54), η docetaxel αύξησε το ποσοστό ανταπόκρισης (52% έναντι 37%, p = 0,01) και ελάττωσε το χρόνο ανταπόκρισης (12 εβδομάδες έναντι 23 εβδομάδων, p = 0,007). Τρεις ασθενείς (2%) που ελάμβαναν docetaxel διέκοψαν τη θεραπεία λόγω κατακράτησης υγρών, ενώ 15 ασθενείς (9%) που ελάμβαναν doxorubicin διέκοψαν τη θεραπεία λόγω καρδιακής τοξικότητας (τρεις περιπτώσεις μοιραίας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας).

Στις ασθενείς στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με ανθρακυκλίνες, η docetaxel συγκρίθηκε έναντι του συνδυασμού mitomycin C και vinblastine (12 mg/m² κάθε 6 εβδομάδες και 6 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες). Η docetaxel αύξησε το ποσοστό ανταπόκρισης (33% έναντι 12%, p < 0,0001),

παρέτεινε το χρόνο μέχρι την πρόοδο της νόσου (19 εβδομάδες έναντι 11 εβδομάδων $p = 0,0004$) και παρέτεινε τη συνολική επιβίωση (11 μήνες έναντι 9 μηνών, $p = 0,01$).

Κατά τη διάρκεια των δύο αυτών μελετών φάσης III, το προφίλ ασφαλείας της docetaxel ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε κατά τις μελέτες φάσης II (βλ. παράγραφο 4.8).

Μία ανοικτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III διενεργήθηκε για να συγκρίνει τη μονοθεραπεία με docetaxel και paclitaxel στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε ασθενείς των οποίων η προηγούμενη θεραπεία είχε συμπεριλάβει ανθρακυκλίνη. Ένα σύνολο 449 ασθενών τυχαιοποιήθηκε ώστε να λαμβάνει είτε μονοθεραπεία με docetaxel, 100 mg/m² έγχυση σε 1 ώρα, είτε paclitaxel, 175 mg/m² έγχυση σε 3 ώρες. Και οι δύο αγωγές χορηγήθηκαν κάθε 3 εβδομάδες.

Χωρίς να επηρεαστεί το πρωτεύον τελικό σημείο αξιολόγησης, συνολικό ποσοστό απόκρισης (32% έναντι 25%, $p = 0,10$), η docetaxel παρέτεινε το μέσο χρόνο εξέλιξης της νόσου (24,6 εβδομάδες έναντι 15,6 εβδομάδων, $p < 0,01$) και τη μέση επιβίωση (15,3 μήνες έναντι 12,7 μηνών, $p = 0,03$). Παρατηρήθηκαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 έως 4 με τη μονοθεραπεία με docetaxel (55,4%) σε σύγκριση με το paclitaxel (23,0%).

TAXOTERE σε συνδυασμό με doxorubicin

Πραγματοποιήθηκε μία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, η οποία περιελάμβανε 429 ασθενείς με μεταστατική νόσο που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και στην οποία χορηγήθηκε doxorubicin (50 mg/m²) σε συνδυασμό με docetaxel (75 mg/m²) (σκέλος AT) έναντι doxorubicin (60 mg/m²) σε συνδυασμό με cyclophosphamide (600 mg/m²) (σκέλος AC). Και τα δύο δοσολογικά σχήματα χορηγήθηκαν την ημέρα 1, κάθε 3 εβδομάδες.

- Το χρονικό διάστημα έως την πρόοδο της νόσου (TTP) ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στο σκέλος AT έναντι του αντίστοιχου στο σκέλος AC, $p = 0,0138$. Η διάμεση τιμή του TTP ήταν 37,3 εβδομάδες (95% CI: 33,4 – 42,1) στο σκέλος AT και 31,9 εβδομάδες (95% CI: 27,4 – 36,0) στο σκέλος AC.
- Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος AT έναντι του αντίστοιχου στο σκέλος AC, $p = 0,009$. Το ORR ήταν 59,3% (95% CI: 52,8 – 65,9) στο σκέλος AT έναντι 46,5% (95% CI: 39,8 – 53,2) στο σκέλος AC.

Στη μελέτη αυτή, στο σκέλος AT παρουσιάστηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς ουδετεροπενίας (90% έναντι 68,6%), εμπύρετης ουδετεροπενίας (33,3% έναντι 10%), λοίμωξης (8% έναντι 2,4%), διάρροιας (7,5% έναντι 1,4%), αδυναμίας (8,5% έναντι 2,4%) και άλγους (2,8% έναντι 0%) σε σχέση με το σκέλος AC. Από την άλλη πλευρά, στο σκέλος AC σημειώθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς αναιμίας (15,8% έναντι 8,5%) σε σχέση με το σκέλος AT, και επιπλέον, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς καρδιακής τοξικότητας: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (3,8% έναντι 2,8%), απόλυτη μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας $\geq 20\%$ (13,1% έναντι 6,1%), απόλυτη μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας $\geq 30\%$ (6,2% έναντι 1,1%). Τοξικοί θάνατοι σημειώθηκαν σε 1 ασθενή στο σκέλος AT και σε 4 ασθενείς στο σκέλος AC (1 λόγω σηπτικού shock και 3 λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας).

Η ποιότητα ζωής, όπως αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο EORTC ήταν συγκρίσιμη και σταθερή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της συνέχειας της παρακολούθησης και στα δύο σκέλη.

TAXOTERE σε συνδυασμό με trastuzumab

Η docetaxel σε συνδυασμό με την trastuzumab μελετήθηκε για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν το HER2 και οι οποίες προηγουμένως δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Τυχαιοποιήθηκαν 186 ασθενείς να λάβουν docetaxel (100 mg/m²) μαζί με trastuzumab ή χωρίς αυτή. Προηγουμένως 60% των ασθενών έλαβαν συμπληρωματικά χημειοθεραπεία βασιζόμενη στην ανθρακυκλίνη. Ο συνδυασμός docetaxel με trastuzumab ήταν αποτελεσματικός σε ασθενείς οι οποίες είτε είχαν λάβει προηγουμένως συμπληρωματικά ανθρακυκλίνες είτε όχι. Η κύρια μέθοδος δοκιμασίας που χρησιμοποιήθηκε για να

προσδιοριστεί η θετικότητα HER2 σε αυτήν την πιλοτική μελέτη ήταν η ανοσοϊστοχημεία (IHC). Μία μειονότητα των ασθενών αξιολογήθηκε, εφαρμόζοντας τη φθορίζουσα υβριδοποίηση *in-situ* (FISH). Σε αυτήν τη μελέτη, 87% των ασθενών είχαν νόσο 3+ κατά IHC και 95% των ασθενών που εισήλθαν είχαν νόσο 3+ κατά IHC ή/και FISH θετικό. Στον ακόλουθο πίνακα αναφέρονται περιληπτικά τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα:

| Παράμετρος | Docetaxel μαζί με trastuzumab ¹ | Docetaxel ¹ |
|---|--|----------------------------------|
| | n = 92 | n = 94 |
| Ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI) | 61% (50-71) | 34% (25-45) |
| Μέση διάρκεια ανταπόκρισης (μήνες) (95% CI) | 11,4 (9,2-15,0) | 5,1 (4,4-6,2) |
| Μέσος TTP (μήνες) (95% CI) | 10,6 (7,6-12,9) | 5,7 (5,0-6,5) |
| Μέση επιβίωση (μήνες) (95% CI) | 30,5 ² (26,8-ne) | 22,1 ² (17,6-28,9) |

TTP = Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου, “ne” δεικνύει ότι δεν ήταν δυνατό να υπολογιστεί ή δεν έχει ακόμη επιτευχθεί.

¹Πλήρης ανάλυση (πρόθεση για θεραπεία)

²Υπολογισθείσα μέση επιβίωση

TAXOTERE σε συνδυασμό με capecitabine

Στοιχεία από μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική μελέτη φάσης III υποστηρίζουν τη χρήση της docetaxel σε συνδυασμό με capecitabine, για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο μαστού κατόπιν αποτυχίας κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, η οποία συμπεριλάμβανε μια ανθρακυκλίνη. Σ' αυτή τη μελέτη, 255 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με docetaxel (75 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες) και capecitabine (1250 mg/m² δύο φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα διακοπής). 256 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με docetaxel (100 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες). Η επιβίωση υπερέιχε στο σκέλος συνδυασμού docetaxel + capecitabine (p = 0,0126). Η διάμεση τιμή της επιβίωσης ήταν 442 ημέρες (docetaxel + capecitabine) έναντι 352 ημερών (μονοθεραπεία με docetaxel). Η συνολικά παρατηρούμενη ανταπόκριση στο σύνολο του τυχαιοποιημένου πληθυσμού (αξιολόγηση ερευνητή), ήταν 41,6% (docetaxel + capecitabine) έναντι 29,7% (μονοθεραπεία docetaxel): p = 0,0058. Ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου υπερέιχε στο σκέλος συνδυασμού docetaxel + capecitabine (p < 0,0001). Η διάμεση τιμή του χρόνου μέχρι την εξέλιξη της νόσου ήταν 186 ημέρες (docetaxel + capecitabine) έναντι 128 ημερών (μονοθεραπεία με docetaxel).

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με ή χωρίς ακτινοθεραπεία

Σε μία μελέτη φάσης III, σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, ο χρόνος μέχρι την πρόοδο της νόσου (12,3 εβδομάδες έναντι 7 εβδομάδων) και η ολική επιβίωση ήταν σημαντικά παρατεταμένη για τη docetaxel στα 75 mg/m² σε σύγκριση με την Καλύτερη Υποστηρικτική Αγωγή (Best Supportive Care, BSC). Επίσης το ποσοστό επιβίωσης στον 1-χρόνο ήταν σημαντικά παρατεταμένο για τη docetaxel (40%) έναντι της BSC (16%). Έγινε μικρότερη χρήση οπιοειδών αναλγητικών (p < 0,01), μη οπιοειδών αναλγητικών (p < 0,01), άλλων φαρμακευτικών προϊόντων για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου (p = 0,06) και ακτινοθεραπείας (p < 0,01) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με docetaxel 75 mg/m² σε σύγκριση με αυτούς της BSC. Στους αξιολογήσιμους ασθενείς το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 6,8% και η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 26,1 εβδομάδες.

TAXOTERE σε συνδυασμό με σκευάσματα πλατίνας σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως

χημειοθεραπεία

Σε μια μελέτη φάσης III, 1.218 ασθενείς με μη χειρουργήσιμο, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σταδίου ΠΙΒ ή IV, με KPS 70% ή μεγαλύτερο και οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε 75 mg/m² docetaxel (T) ως έγχυση 1 ώρας, άμεσα ακολουθούμενη από 75 mg/m² cisplatin (Cis) για 30-60 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες (TCis), 75 mg/m² docetaxel ως έγχυση 1 ώρας σε συνδυασμό με carboplatin (Cb) (AUC 6 mg/ml.min) για 30-60 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες είτε σε 25 mg/m² vinorelbine (V) χορηγούμενη για 6-10 λεπτά κατά την 1η, 8η, 15η, 22η ημέρα ακολουθούμενη από 100 mg/m² cisplatin κατά την 1η ημέρα επαναλαμβανόμενων κάθε 4 εβδομάδες κύκλων (VCis).

Στον ακόλουθο πίνακα απεικονίζονται τα στοιχεία επιβίωσης, ο διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη της νόσου και τα ποσοστά ανταπόκρισης για τα δύο σκέλη της μελέτης:

| | TCis n = 408 | VCis n = 404 | Στατιστική επεξεργασία |
|---|-----------------|-----------------|---|
| Συνολική επιβίωση (Πρωτεύον καταληκτικό σημείο): Διάμεση επιβίωση (μήνες) | 11,3 | 10,1 | Αναλογία κινδύνου: 1,122 [97,2% CI: 0,937· 1,342]* |
| Μονοετής επιβίωση (%) | 46 | 41 | Διαφορά στην αγωγή: 5,4% [95% CI: -1,1· 12,0] |
| Διετής επιβίωση (%) | 21 | 14 | Διαφορά στην αγωγή: 6,2% [95% CI: 0,2· 12,3] |
| Διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη της νόσου (εβδομάδες): | 22,0 | 23,0 | Αναλογία κινδύνου: 1,032 [95% CI: 0,876· 1,216] |
| Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (%): | 31,6 | 24,5 | Διαφορά στην αγωγή: 7,1% [95% CI: 0,7· 13,5] |

*: Οι τιμές έχουν διορθωθεί ως προς τις πολλαπλές συγκρίσεις και ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης (στάδιο της ασθένειας και περιοχή που γίνεται η θεραπεία) βάσει του ποσοστού του πληθυσμού των ασθενών το οποίο μπορεί να αξιολογηθεί.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν μεταβολή του άλγους, συνολική βαθμολογία ποιότητας ζωής με βάση το EuroQoL-5D, Κλίμακα Συμπτωμάτων του Καρκίνου του Πνεύμονα και μεταβολές της κατάστασης ικανότητας κατά Karnofsky. Τα αποτελέσματα αυτών των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων ήταν υποστηρικτικά των αντίστοιχων των πρωτευόντων καταληκτικών σημείων.

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού docetaxel/carboplatin δεν μπόρεσε να αποδειχθεί ισοδύναμη αλλά ούτε και κατώτερη συγκρινόμενη με αυτή του συνδυασμού θεραπείας αναφοράς vinorelbine/cisplatin.

Καρκίνος του προστάτη

Μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη σε ασθενείς με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (TAX327). Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 1006 ασθενείς με KPS \geq 60 στις ακόλουθες ομάδες αγωγής:

- Docetaxel 75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες για 10 κύκλους.
- Docetaxel 30 mg/m² χορηγούμενο εβδομαδιαίως τις πρώτες 5 εβδομάδες σε ένα κύκλο 6 εβδομάδων για 5 κύκλους.
- Μιτοξαντρόνη 12 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες για 10 κύκλους.

Και τα τρία δοσολογικά σχήματα χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, 2 φορές ημερησίως, συνεχώς.

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήτο η docetaxel κάθε 3 εβδομάδες παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε μιτοξαντρόνη. Η αύξηση της επιβίωσης που φάνηκε στο εβδομαδιαίο σκέλος της docetaxel δεν ήταν στατιστικώς σημαντική συγκρινόμενη με το σκέλος ελέγχου της μιτοξαντρόνης. Στον ακόλουθο πίνακα παρατίθενται περιληπτικά τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας των σκελών της docetaxel έναντι του σκέλους ελέγχου:

| Καταληκτικό σημείο | Docetaxel κάθε 3 εβδομάδες | Docetaxel κάθε εβδομάδα | Μιτοξαντρόνη κάθε 3 εβδομάδες |
|------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Αριθμός ασθενών | 335 | 334 | 337 |
| Διάμεση επιβίωση (μήνες) | 18,9 | 17,4 | 16,5 |
| 95% CI | (17-21,2) | (15,7-19) | (14,4-18,6) |
| Αναλογία κινδύνου | 0,761 | 0,912 | -- |
| 95% CI | (0,619-0,936) | (0,747-1,113) | -- |
| Τιμή p ^{†*} | 0,0094 | 0,3624 | -- |
| Αριθμός ασθενών | 291 | 282 | 300 |
| Ποσοστό ανταπόκρισης PSA** (%) | 45,4 | 47,9 | 31,7 |
| 95% CI | (39,5-51,3) | (41,9-53,9) | (26,4-37,3) |
| Τιμή p* | 0,0005 | < 0,0001 | -- |
| Αριθμός ασθενών | 153 | 154 | 157 |
| Ποσοστό ανταπόκρισης άλγους (%) | 34,6 | 31,2 | 21,7 |
| 95% CI | (27,1-42,7) | (24-39,1) | (15,5-28,9) |
| Τιμή p* | 0,0107 | 0,0798 | -- |
| Αριθμός ασθενών | 141 | 134 | 137 |
| Ποσοστό ανταπόκρισης όγκου (%) | 12,1 | 8,2 | 6,6 |
| 95% CI | (7,2-18,6) | (4,2-14,2) | (3-12,1) |
| Τιμή p* | 0,1112 | 0,5853 | -- |

[†] Δοκιμασία στρωματοποίησης log-rank

* Ουδός για στατιστική σημαντικότητα = 0,0175

** PSA: Ειδικό αντιγόνο του προστάτη

Δεδομένου του γεγονότος ότι η docetaxel χορηγούμενη κάθε εβδομάδα εμφάνισε ελαφρώς καλύτερο προφίλ ασφάλειας έναντι της docetaxel χορηγούμενης κάθε 3 εβδομάδες, είναι πιθανό συγκεκριμένοι ασθενείς να μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση της docetaxel κάθε εβδομάδα.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας ως προς τη συνολική ποιότητα ζωής.

Μεταστατικός ορμονοευαίσθητος καρκίνος του προστάτη

MELETH STAMPEDE

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με την καθιερωμένη θεραπεία (ADT) σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, πολλαπλών κέντρων, πολλαπλών σκελών και πολλαπλών σταδίων (MAMS) μελέτη με ένα απλό σχεδιασμό φάσης II/III (STAMPEDE - MRC PR08). Συνολικά 1776 άρρενες ασθενείς εισήχθησαν στα θεραπευτικά σκέλη ενδιαφέροντος:

- Καθιερωμένη θεραπεία + docetaxel 75 mg/m², χορηγούμενο κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους
- Καθιερωμένη θεραπεία μόνο

Το σχήμα με docetaxel χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη 5 mg δύο φορές την ημέρα συνέχεια.

Μεταξύ των 1776 τυχαιοποιημένων ασθενών 1086 (61%) είχαν μεταστατική νόσο, οι 362 τυχαιοποιήθηκαν σε docetaxel σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία, 724 έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία μόνο.

Σε αυτούς τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με docetaxel σε σύγκριση με τις ομάδες της καθιερωμένης θεραπείας μόνο, με διάμεση συνολική επιβίωση 19 μήνες περισσότερο με την προσθήκη της docetaxel στην καθιερωμένη θεραπεία (HR = 0,76,95 % CI = 0,62-0,92, $p = 0,005$).

Τα δεδομένα της αποτελεσματικότητας του σκέλους της docetaxel έναντι του σκέλους ελέγχου σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Η αποτελεσματικότητα της docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και καθιερωμένη θεραπεία στην αντιμετώπιση των ασθενών με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (STAMPEDE)

| Τελικό σημείο | Docetaxel + καθιερωμένη θεραπεία | Καθιερωμένη θεραπεία μόνο |
|---|-------------------------------------|------------------------------|
| Αριθμός ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη | 362 | 724 |
| Διάμεση συνολική επιβίωση (months) | 62 | 43 |
| 95% CI | 51-73 | 40-48 |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | | 0,76 (0,62-0,92) |
| 95% CI | | 0,005 |
| p-value ^a | | |
| Επιβίωση ελεύθερη υποτροπών ^b Διάμεσος (months) | 20,4 | 12 |
| 95% CI | 16,8-25,2 | 9,6-12 |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | | 0,66 (0,57-0,76) |
| 95% CI | | < 0,001 |
| p-value ^a | | |

^a p-value υπολογιζόμενη με βάση τη δοκιμασία του δείκτη πιθανότητας και προσαρμοσμένη για όλους τους συντελεστές στρωματοποίησης (εκτός από την κεντρική και προγραμματισμένη ορμονοθεραπεία) και διαστρωματοωμένη σε δοκιμαστική περίοδο

^b Επιβίωση ελεύθερη υποτροπής: χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι την πρώτη απόδειξη τουλάχιστον μιας από τις εξής: βιοχημική υποτροπή (που ορίζεται ως η αύξηση κατά 50% πάνω από τη χαμηλότερη τιμή εντός 24 εβδομάδων και άνω των 4 ng/mL και επιβεβαιωμένο από επανέλεγχο ή θεραπεία); πρόοδος νόσου είτε τοπική, σε λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένες μεταστάσεις; σκελετικό σύμβαμα; ή θάνατος από καρκίνο του προστάτη.

CHAARTED study

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel που χορηγήθηκε στην έναρξη της θεραπείας με στέρηση ανδρογόνου (ADT) σε ασθενείς με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη φάσης III (CHAARTED). Συνολικά, 790 άρρνες ασθενείς εισήχθησαν στις 2 θεραπευτικές ομάδες.

- ADT + docetaxel 75 mg/m² χορηγούμενο στην έναρξη του ADT που χορηγήθηκε κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους
- ADT μόνο

Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα θεραπείας με docetaxel συγκριτικά με την ομάδα ADT μόνο, με διάμεση συνολική επιβίωση 13,6 μήνες περισσότερο με την προσθήκη docetaxel σε ADT (αναλογία κινδύνου = 0,61, διάστημα εμπιστοσύνης 95% = CI = 0,47-0,80, $p = 0,0003$).

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας ή το σκέλος docetaxel έναντι του σκέλους ελέγχου συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Αποτελεσματικότητα της docetaxel και ADT στη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορμόνο-ευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (CHAARTED)

| Τελικό σημείο | Docetaxel +ADT | ADT alone |
|--|----------------|-------------|
| Αριθμός ασθενών | 397 | 393 |
| Διάμεση συνολική επιβίωση (months) | | |
| Όλοι οι ασθενείς | 57,6 | 44,0 |
| 95% CI | 49,1-72,8 | 34,4-49,1 |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,61 | -- |
| 95% CI | (0,47-0,80) | -- |
| p-value ^a | 0,0003 | -- |
| Επιβίωση ελεύθερη υποτροπών | | |
| Διάμεσος (months) | 19,8 | 11,6 |
| 95% CI | 16,7-22,8 | 10,8-14,3 |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,60 | -- |
| 95% CI | 0,51-0,72 | -- |
| p-value* | P<0,0001 | -- |
| PSA ανταπόκριση** στους 6 μήνες - N(%) | 127 (32,0) | 77 (19,6) |
| p-value ^a * | <0,0001 | -- |
| PSA ανταπόκριση** στους 12 μήνες - N(%) | 110 (27,7) | 66 (16,8) |
| p-value ^a * | <0,0001 | -- |
| Χρόνος μέχρι ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη ^b | | |
| Διάμεσος (months) | 20,2 | 11,7 |
| 95% CI | (17,2-23,6) | (10,8-14,7) |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,61 | -- |
| 95% CI | (0,51-0,72) | -- |
| p-value ^a * | <0,0001 | -- |
| Χρόνος μέχρι την κλινική πρόοδο ^c | | |
| Διάμεσος (months) | 33,0 | 19,8 |
| 95% CI | (27,3-41,2) | (17,9-22,8) |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,61 | -- |
| 95% CI | (0,50-0,75) | -- |
| p-value ^a * | <0,0001 | -- |

^a Χρόνος έως τις μεταβλητές συμβάματος: Διαστρωμάτωση δοκιμασίας log-rank.

Μεταβλητές αναλογίας ανταπόκρισης: Ακριβής δοκιμασία κατά Fisher

* p-value για περιγραφικό σκοπό.

** PSA ανταπόκριση: ανταπόκριση Ειδικού Προστατικού Αντογόνου: επίπεδα PSA <0,2 ng/mL σε 2 διαδοχικές μετρήσεις με απόσταση τουλάχιστον 4 εβδομάδες.

^b Χρόνος μέχρι ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη = χρόνος από την τυχαίοποίηση έως την πρόοδο του PSA ή την κλινική εξέλιξη (π.χ., αύξηση των συμπτωματικών οστικών μεταστάσεων, πρόοδος με βάση τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης επί συμπαγών όγκων (RECIST), ή κλινική επιδείνωση λόγω του καρκίνου σύμφωνα με τη γνώμη του Ερευνητή), όποιο συμβεί πρώτο.

^c Ο χρόνος έως την κλινική εξέλιξη = ο χρόνος από την τυχαίοποίηση μέχρι την κλινική εξέλιξη (π.χ., αύξηση των συμπτωμάτων των οστικών μεταστάσεων; εξέλιξη σύμφωνα με τα RECIST; ή κλινική επιδείνωση λόγω του καρκίνου σύμφωνα με τη γνώμη του ερευνητή).

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Μία πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη, διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της docetaxel για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα στομάχου, συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Ένα σύνολο 445 ασθενών με KPS > 70 υπό αγωγή είτε με docetaxel (T) (75 mg/m² την 1η ημέρα) σε συνδυασμό με cisplatin (C) (75 mg/m² την 1η ημέρα) και 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² ημερησίως για 5 ημέρες) ή cisplatin (100 mg/m² την 1η ημέρα) και 5-fluorouracil (1000 mg/m² ημερησίως για 5 ημέρες). Η διάρκεια του θεραπευτικού κύκλου ήταν 3 εβδομάδες για το TCF σκέλος και 4 εβδομάδες για το CF σκέλος. Ο μέσος αριθμός των κύκλων που χορηγούνται ανά ασθενή ήταν 6 (με ένα εύρος από 1-16) για το TCF σκέλος συγκρινόμενο με το 4 (με εύρος από 1-12) για το CF σκέλος. Ο χρόνος για την εξέλιξη της νόσου (Time to progression (TTP)) ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο αξιολόγησης. Η μείωση του κινδύνου εξέλιξης ήταν 32,1% και συνδεόταν με ένα σημαντικά μεγαλύτερο TTP ($p = 0,0004$) προς όφελος του σκέλους TCF. Η συνολική επιβίωση ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη ($p = 0,0201$) για το σκέλος TCF με κίνδυνο μείωσης της θνησιμότητας 22,7%. Τα συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου

| Τελικό σημείο | TCF n = 221 | CF n = 224 |
|--|------------------------|--------------------|
| Μέσος TTP (μήνες) (95% CI) | 5,6 (4,86-5,91) | 3,7 (3,45-4,47) |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI) | 1,473 (1,189-1,825) | |
| *Τιμή p | 0,0004 | |
| Μέσος χρόνος επιβίωσης (μήνες) (95% CI) | 9,2 (8,38-10,58) | 8,6 (7,16-9,46) |
| Εκτίμηση 2 ετών (%) | 18,4 | 8,8 |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI) | 1,293 (1,041-1,606) | |
| *Τιμή p | 0,0201 | |
| Συνολικός ρυθμός απόκρισης (CR+PR) (%) | 36,7 | 25,4 |
| Τιμή p | 0,0106 | |
| Εξέλιξη της νόσου ως καλύτερη συνολικά απόκριση (%) | 16,7 | 25,9 |

*Δοκιμασία στρωματοποίησης log-rank

Η ανάλυση των υποομάδων όπως αυτές ορίστηκαν με βάση την ηλικία, το γένος και τη φυλή ήταν με συνέπεια προς όφελος του σκέλους TCF σε σύγκριση με το σκέλος CF.

Μία ενημερωμένη ανάλυση επιβίωσης που διενεργήθηκε με μέσο χρόνο παρακολούθησης τους 41,6 μήνες δεν έδειξε πλέον μία στατιστικά σημαντική διαφορά, αν και πάντα προς όφελος του TCF δοσολογικού σχήματος και έδειξε ότι το όφελος του TCF έναντι του CF παρατηρήθηκε ξεκάθαρα στο διάστημα επαλήθευσης μεταξύ 18 και 30 μηνών.

Η συνολική ποιότητα ζωής και τα αποτελέσματα κλινικού όφελους έδειξαν με συνέπεια βελτίωση προς όφελος του σκέλους TCF. Ασθενείς υπό αγωγή με TCF είχαν μεγαλύτερο χρόνο για το 5% της οριστικής επιδείνωσης της συνολικής κατάστασης της υγείας στο ερωτηματολόγιο QLQ-C30 ($p = 0,0121$) και μεγαλύτερο χρόνο για την οριστική επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης κατά Karnofsky ($p = 0,0088$) σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό αγωγή με CF.

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με πλακάδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN) αξιολογήθηκε σε μία φάσης III, πολυκεντρική, ανοικτής αγωγής τυχαιοποιημένη μελέτη (TAX323). Σε αυτή τη μελέτη, 358 ασθενείς με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο SCCHN και κατάσταση απόδοσης κατά WHO 0 ή 1, τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα δύο σκέλη της θεραπείας. Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν 75 mg/m² docetaxel (T), ακολουθούμενη από cisplatin (P) 75 mg/m² ακολουθούμενη από 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² την ημέρα ως μία συνεχή έγχυση για 5 ημέρες. Το σχήμα αυτό χορηγείτο κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας σε περίπτωση παρατήρησης τουλάχιστον μίας ελάχιστο ανταπόκρισης ($\geq 25\%$ μείωση του διαστάτου μεγέθους του όγκου) μετά από 2 κύκλους θεραπείας. Κατά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων και ένα μέγιστο μεσοδιάστημα 7 εβδομάδων, οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν ακτινοθεραπεία (RT) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου για 7 εβδομάδες (TPF/RT). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της υπό σύγκριση ουσίας, έλαβαν cisplatin (P) 100 mg/m² ακολουθούμενη από 5-fluorouracil (F) 1.000 mg/m² την ημέρα για 5 ημέρες. Αυτό το σχήμα χορηγείτο κάθε τρεις εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας σε περίπτωση παρατήρησης τουλάχιστον μίας ελάχιστο ανταπόκρισης ($\geq 25\%$ μείωση του διαστάτου μεγέθους του όγκου) έπειτα από 2 κύκλους θεραπείας. Κατά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων και ένα μέγιστο μεσοδιάστημα 7 εβδομάδων, οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν ακτινοθεραπεία (RT) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου για 7 εβδομάδες (PF/RT). Τοπικοπεριοχική θεραπεία με ακτινοβολία μεταδιδόταν είτε με ένα συμβατικό κλάσμα (1,8 Gy - 2,0 Gy άπαξ ημερησίως, 5 ημέρες την εβδομάδα για μία συνολική δόση 66 έως 70 Gy), είτε με επιταχυνόμενα/υπερκλασματοποιημένα σχήματα ακτινοθεραπείας (δύο ημερησίως, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 6 ωρών, 5 ημέρες την εβδομάδα). Για τα επιταχυνόμενα σχήματα υπήρχε σύσταση για μία συνολική δόση 70 Gy και για τα υπερκλασματοποιημένα σχήματα για μία συνολική δόση 74 Gy. Η χειρουργική εκτομή επιτρεπόταν έπειτα από τη χημειοθεραπεία, και πριν ή μετά την ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς στο σκέλος TPF έλαβαν αντιβιοτική προφυλακτική θεραπεία με ciprofloxacin 500 mg από του στόματος δύο ημερησίως για 10 ημέρες, ξεκινώντας κατά την ημέρα 5 κάθε κύκλου, ή το ισοδύναμο αυτού. Το κύριο τελικό σημείο αξιολόγησης αυτής της μελέτης, η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS), ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στο σκέλος TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF, $p = 0,0042$ (διάμεση PFS: 11,4 μήνες έναντι 8,3 μηνών, αντίστοιχα) με έναν συνολικό διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 33,7 μηνών. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη υπέρ του σκέλους TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF (διάμεση OS: 18,6 μήνες έναντι 14,5 μηνών, αντίστοιχα) με μία μείωση κατά 28% του κινδύνου θνησιμότητας, $p = 0,0128$. Η αποτελεσματικότητα παρουσιάζεται στον πιο κάτω πίνακα.

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο SCCHN (Ανάλυση Πρόθεσης-Προς-Θεραπεία)

| Τελικό σημείο | Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177 | Cis + 5-FU n = 181 |
|--|--------------------------------------|-----------------------|
| Διάμεση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (μήνες) (95% CI) | 11,4 (10,1-14,0) | 8,3 (7,4-9,1) |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (95% CI) | 0,70 (0,55-0,89) | |
| *Τιμή p | 0,0042 | |
| Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI) | 18,6 (15,7-24,0) | 14,5 (11,6-18,7) |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI) | 0,72 (0,56-0,93) | |
| **Τιμή p | 0,0128 | |
| Καλύτερη συνολική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία (%) (95% CI) | 67,8 (60,4-74,6) | 53,6 (46,0-61,0) |
| ***Τιμή p | 0,006 | |

| | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| Καλύτερη συνολική ανταπόκριση στη θεραπεία της μελέτης [χημειοθεραπεία +/- ακτινοθεραπεία] (%) (95% CI) ***Τιμή p | 72,3 (65,1-78,8) | 58,6 (51,0-65,8) |
| | 0,006 | |
| Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία ± ακτινοθεραπεία (μήνες) (95% CI) Αναλογία κινδύνου (95% CI) **Τιμή p | n = 128 15,7 (13,4-24,6) | n = 106 11,7 (10,2-17,4) |
| | 0,72 (0,52-0,99) 0,0457 | |

Μία αναλογία κινδύνου μικρότερη του 1 ευνοεί το συνδυασμό docetaxel + cisplatin + 5-FU

*Μοντέλο Cox (προσαρμογή για πρωτοπαθή εστία όγκου, κλινικά στάδια T και N και φυσική κατάσταση σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ.)

**Δοκιμασία log-rank

***Δοκιμασία Chi-square

Παράμετροι ποιότητας ζωής

Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με TPF εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη επιδείνωση στη συνολική βαθμολογία υγείας σε σύγκριση με εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με PF (p = 0,01, με χρήση της κλίμακας EORTC QLQ-C30).

Παράμετροι κλινικού οφέλους

Η κλίμακα κατάστασης απόδοσης, για τις υποκλίμακες κεφαλής και τραχήλου (PSS-HN) που σχεδιάστηκαν για να μετρήσουν τη δυνατότητα κατανόησης του λόγου, την ικανότητα του ασθενούς να τρώει σε δημόσιο χώρο και την κανονικότητα της διατροφής, ευνοούσε σημαντικά το σκέλος TPF σε σύγκριση με το PF.

Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης κατά WHO ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στο σκέλος TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF. Η βαθμολογία της έντασης του άλγους βελτιώθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στις δύο ομάδες, υποδηλώνοντας επαρκή διαχείριση του άλγους.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με τοπικά προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN) αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτής αγωγής, φάσης III μελέτη (TAX324). Σε αυτή τη μελέτη, 501 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο SCCHN και κατάσταση απόδοσης κατά WHO 0 ή 1, τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα δύο σκέλη της θεραπείας. Τον πληθυσμό της μελέτης αποτελούσαν ασθενείς με πρακτικά ανεγχείρητη νόσο, ασθενείς με μικρή πιθανότητα ίασης μέσω εγχείρησης και ασθενείς που στόχευαν σε διατήρηση του οργάνου. Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας απευθυνόταν μόνο στα τελικά σημεία επιβίωσης ενώ η επιτυχία προστασίας του οργάνου δεν είχε ανακύψει επίσημα. Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν 75 mg/m² docetaxel (T) με ενδοφλέβια έγχυση την 1η ημέρα ακολουθούμενη από cisplatin (P) 100 mg/m², χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg/m²/ημέρα 5-fluorouracil (F) από την 1η έως την 4η ημέρα. Τα σχήματα επαναλαμβάνονταν κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν χημειοακτινοθεραπεία (CRT) σύμφωνα με το πρωτόκολλο (TPF/CRT). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της υπό σύγκριση ουσίας, έλαβαν cisplatin (P) 100 mg/m² χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg/m²/ημέρα 5-fluorouracil (F) από την 1η έως την 5η ημέρα. Τα σχήματα επαναλαμβάνονταν κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν CRT σύμφωνα με το πρωτόκολλο (PF/CRT).

Οι ασθενείς που ανήκαν και στα δύο σκέλη της θεραπείας επρόκειτο να λάβουν CRT για 7 εβδομάδες ακολουθούμενη από εισαγωγή χημειοθεραπείας με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων και όχι αργότερα από 8 εβδομάδες μετά από την έναρξη του τελευταίου κύκλου (22η – 56η ημέρα του τελευταίου κύκλου). Κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας χορηγείτο carboplatin (AUC 1,5)

εβδομαδιαία με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας μίας ώρας για 7 δόσεις το μέγιστο. Η ακτινοβολία μεταδιδόταν με εξοπλισμό πολύ υψηλής τάσης, εφαρμόζοντας εφάπαξ ημερήσια κλασματοποίηση (2 Gy την ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα για 7 εβδομάδες, συνολικής δόσης 70-72 Gy). Η επέμβαση στην αρχική θέση της νόσου ή/και του τραχήλου μπορούσε να ληφθεί υπόψη οποιαδήποτε στιγμή μετά από την ολοκλήρωση της CRT. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης που ανήκαν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν προληπτικά αντιβιοτικά. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας αυτής της μελέτης, η συνολική επιβίωση (OS) ήταν σημαντικά μακρύτερο (δοκιμασία log-rank, $p = 0,0058$) συγκρίνοντας το σχήμα με την docetaxel έναντι του PF (μέση OS: 70,6 έναντι 30,1 μήνες, αντίστοιχα), με μια μείωση κατά 30% του κινδύνου θνησιμότητας σε σύγκριση με το PF (αναλογία κινδύνου (HR) = 0,70, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) = 0,54-0,90) με συνολικό διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 41,9 μήνες. Το δευτερεύον τελικό σημείο, PFS, έδειξε μια μείωση κατά 29% του κινδύνου της εξέλιξης ή του θανάτου και βελτίωση 22 μηνών στη διάμεση PFS (35,5 μήνες για το σχήμα TPF και 13,1 για το PF). Αυτό ήταν επίσης στατιστικά σημαντικό με αναλογία κινδύνου 0,71, 95% CI 056,-0,90, δοκιμασία log-rank, $p = 0,004$. Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα.

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών με τοπικά προχωρημένο SCCHN (Ανάλυση Πρόθεσης-Προς-Θεραπεία)

| Τελικό σημείο | Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255 | Cis + 5-FU n = 246 |
|---|---|-------------------------------|
| Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI) Αναλογία κινδύνου: (95% CI) *Τιμή p | 70,6 (49,0-NA) | 30,1 (20,9-51,5) |
| | 0,70 (0,54-0,90) 0,0058 | |
| Διάμεση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (μήνες) (95% CI) Αναλογία κινδύνου: (95% CI) **Τιμή p | 35,5 (19,3-NA) | 13,1 (10,6-20,2) |
| | 0,71 (0,56-0,90) 0,004 | |
| Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (CR + PR) στη χημειοθεραπεία (%) (95% CI) ***Τιμή p | 71,8 (65,8-77,2) | 64,2 (57,9-70,2) |
| | 0,070 | |
| Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (CR + PR) στη θεραπεία της μελέτης [χημειοθεραπεία +/- χημειοακτινοθεραπεία] (%) (95% CI) ***Τιμή p | 76,5 (70,8-81,5) | 71,5 (65,5-77,1) |
| | 0,209 | |

Μια αναλογία κινδύνου μικρότερη του 1 ευνοεί το συνδυασμό docetaxel + cisplatin + fluorouracil

*Μη προσαρμοσμένη δοκιμασία log-rank

**Μη προσαρμοσμένη δοκιμασία log-rank, χωρίς προσαρμογή για πολλαπλές συγκρίσεις

***Δοκιμασία Chi-square, χωρίς προσαρμογή για πολλαπλές συγκρίσεις

NA: Δεν εφαρμόζεται

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει άρει την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το TAXOTERE σε όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού για τον καρκίνο του μαστού, τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, τον καρκίνο του προστάτη, το γαστρικό καρκίνωμα και τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, εξαιρουμένου του λιγότερο διαφοροποιημένου ρινοφαρυγγικού καρκινώματος τύπου II και III (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φαρμακοκινητική της docetaxel έχει μελετηθεί σε ενήλικες καρκινοπαθείς μετά από χορήγηση 20-115 mg/m² κατά τη διάρκεια μελετών φάσης I. Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της docetaxel είναι ανεξάρτητα της δόσης και ακολουθούν ένα τριδιαμερισματικό φαρμακοκινητικό μοντέλο με χρόνους ημιζωής για τις φάσεις α, β και γ, 4 min, 36 min και 11,1 h, αντιστοίχως. Η βραδεία τελευταία φάση οφείλεται, εν μέρει, σε σχετικώς βραδεία εκροή της docetaxel από το περιφερικό διαμέρισμα.

Κατανομή

Μετά από τη χορήγηση δόσης 100 mg/m² με έγχυση μίας ώρας η μέση συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 3,7 μg/ml και η αντίστοιχη τιμή AUC 4,6 h.μg/ml. Οι μέσες τιμές για τη συνολική κάθαρση και τον όγκο κατανομής στη σταθεροποιημένη φάση (steady state) ήταν 21 l/h/m² και 113 l, αντιστοίχως. Η μεταβολή της συνολικής κάθαρσης, που οφείλεται σε ιδιοσυγκρασιακούς παράγοντες, ήταν περίπου 50%. Η docetaxel συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό μεγαλύτερο από 95%.

Αποβολή

Μια μελέτη με ¹⁴C-docetaxel διεξήχθη σε τρεις καρκινοπαθείς. Η docetaxel απομακρύνθηκε, σε επτά ημέρες, τόσο με τα ούρα όσο και με τα κόπρανα, μέσω οξειδωτικού μεταβολισμού της ομάδας του τριτοταγούς βουτυλεστέρα στο κυτόχρωμα P450. Η απέκκριση από τα ούρα και τα κόπρανα ήταν περίπου 6% και 75% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας αντιστοίχως. Σχεδόν 80% της ραδιενέργειας που ανακτάται στα κόπρανα απεκκρίνεται κατά τη διάρκεια του πρώτου 48ωρου με τη μορφή ενός κύριου και τριών δευτερευόντων ανενεργών μεταβολιτών καθώς και σε πολύ μικρές ποσότητες αμετάβλητου φαρμακευτικού προϊόντος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμών διεξήχθη με τη docetaxel σε 577 ασθενείς. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που υπολογίστηκαν με βάση το μοντέλο πλησίαζαν πολύ εκείνες που υπολογίστηκαν από τις μελέτες της φάσης I. Η φαρμακοκινητική της docetaxel δεν επηρεάστηκε από την ηλικία ή το φύλο του ασθενούς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε έναν μικρό αριθμό ασθενών (n = 23) τα δεδομένα των κλινικών εξετάσεων υποδηλώνουν μία ήπια ηπατική δυσλειτουργία (τιμές ALT, AST 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα σε συνδυασμό με τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα). Η ολική κάθαρση ήταν κατά μέσο όρο 27% χαμηλότερη (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατακράτηση υγρών

Η κάθαρση της docetaxel δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με μικρή ή μέτρια κατακράτηση υγρών και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή κατακράτηση υγρών.

Συνδυασμένη θεραπεία

Doxorubicin

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό, η docetaxel δεν επηρεάζει την κάθαρση της doxorubicin και τα επίπεδα της doxorubicinol (μεταβολίτης της doxorubicin) στο πλάσμα. Οι φαρμακοκινητικές της docetaxel, της doxorubicin και της κυκλοφωσφαμίδης δεν επηρεάζονται από τη συγχορήγησή τους.

Capecitabine

Μελέτη φάσης I με αντικείμενο την αξιολόγηση της επίδρασης της capecitabine στη φαρμακοκινητική της docetaxel και αντίστροφα, δεν έδειξε καμία επίδραση της capecitabine στη φαρμακοκινητική της

docetaxel (C_{max} και AUC) και καμία επίδραση της docetaxel στη φαρμακοκινητική ενός από τους μεταβολίτες που σχετίζονται με την capecitabine, του 5'-DFUR.

Cisplatin

Η κάθαρση της docetaxel κατά τη θεραπεία συνδυασμού με cisplatin ή carboplatin ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε με μονοθεραπεία. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της cisplatin που χορηγήθηκε αμέσως μετά την έγχυση docetaxel είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε με cisplatin ως μονοθεραπεία.

Cisplatin και 5-fluorouracil

Η χορήγηση συνδυασμού docetaxel, cisplatin και 5-fluorouracil σε 12 ασθενείς με συμπαγείς όγκους δεν είχε επίδραση στην φαρμακοκινητική του κάθε φαρμακευτικού προϊόντος ξεχωριστά.

Πρεδνιζόνη και δεξαμεθαζόνη

Η επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel μελετήθηκε σε 42 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε με την πρότυπη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή δεξαμεθαζόνης.

Πρεδνιζόνη

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η καρκινογόνος δράση της docetaxel δεν έχει μελετηθεί.

Έχει δειχθεί ότι η docetaxel προκαλεί μεταλλάξεις στην *in vitro* δοκιμασία μικροπυρηνικών και χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε κύτταρα CHO-K1 και στην *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία στο μυ. Εντούτοις, δεν προκάλεσε μεταλλάξεις στη δοκιμασία Ames ή στη δοκιμασία CHO/HGPRT γονιδιακής μετάλλαξης. Τα αποτελέσματα αυτά είναι συμβατά με τη φαρμακολογική δράση της docetaxel.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους όρχεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε τρωκτικά αποδεικνύουν ότι η docetaxel μπορεί να βλάψει την ανδρική γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολυσορβικό 80
Αιθανόλη άνυδρη
Κιτρικό οξύ

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο που δεν έχει ανοιχτεί
3 χρόνια

Μετά από το άνοιγμα του φιαλιδίου

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία χρήση και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμά του. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες διατήρησης του υπό χρήση προϊόντος είναι ευθύνη του χρήστη.

Μετά από την προσθήκη στο σάκο έγχυσης

Από μικροβιολογική άποψη η ανασύσταση/αραίωση πρέπει να γίνεται σε ελεγχόμενες και άσηπτες συνθήκες και το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Μετά την προσθήκη στο σάκο έγχυσης σύμφωνα με τις οδηγίες, το διάλυμα έγχυσης της docetaxel είναι σταθερό για 6 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 6 ωρών (συμπεριλαμβανομένης της μίας ώρας χορήγησης της ενδοφλέβιας έγχυσης).

Επιπλέον, η φυσική και χημική σταθερότητα κατά τη χρήση του διαλύματος έγχυσης όταν αυτό έχει προετοιμαστεί σύμφωνα με τις οδηγίες έχει καταδειχτεί σε σάκους χωρίς PVC για διάστημα μέχρι 48 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεταξύ 2 και 8°C.

Το διάλυμα έγχυσης docetaxel είναι υπερκορεσμένο, επομένως μπορεί να κρυσταλλωθεί με το πέρασμα του χρόνου. Εάν εμφανιστούν κρύσταλλοι, το διάλυμα δεν πρέπει πλέον να χρησιμοποιηθεί και πρέπει να απορριφθεί.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του διαλυθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαυγές γυάλινο (τύπου I) φιαλίδιο των 7 ml με φούξια πάμα ασφάλειας από αλουμίνιο και φούξια πλαστικό αποσπώμενο πάμα που περιέχει 4 ml πυκνού σκευάσματος.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το TAXOTERE είναι αντινεοπλασματικός παράγοντας και, όπως συμβαίνει και με άλλες δυνητικά τοξικές ενώσεις, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χρήση και την προετοιμασία των διαλυμάτων TAXOTERE. Συνιστάται η χρήση γαντιών.

Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα ή το διάλυμα έγχυσης TAXOTERE έρθουν σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως και επιμελώς με σαπούνι και νερό την περιοχή. Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα ή το διάλυμα έγχυσης TAXOTERE έρθουν σε επαφή με τους βλεννογόνους πλυθείτε αμέσως και επιμελώς με νερό.

Προετοιμασία για την ενδοφλέβια χορήγηση

Προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης

ΜΗΝ χρησιμοποιείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα της docetaxel που αποτελούνται από 2 φιαλίδια (πυκνό διάλυμα και διαλύτης) με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν (TAXOTERE 80 mg/4 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, το οποίο περιέχει μόνο 1 φιαλίδιο).

Το TAXOTERE 80 mg/4 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ΔΕΝ χρειάζεται προηγούμενη αραίωση με διαλύτη και είναι έτοιμο για προσθήκη στο διάλυμα έγχυσης.

Κάθε φιαλίδιο είναι για μία χρήση και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Εάν τα φιαλίδια φυλάσσονται σε ψυγείο, αφήστε τον απαιτούμενο αριθμό κουτιών του πυκνού διαλύματος TAXOTERE για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C για 5 λεπτά πριν από τη χρήση.

Μπορεί να χρειάζονται περισσότερα από ένα φιαλίδια του πυκνού διαλύματος TAXOTERE για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση προκειμένου να ληφθεί η απαιτούμενη δόση για τον ασθενή. Αφαιρέστε με άσηπτο τρόπο την απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος TAXOTERE για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση με τη χρήση μιας βαθμονομημένης σύριγγας με προσαρμοσμένη μια βελόνα 21G.

Στο φιαλίδιο του TAXOTERE 80 mg/4 ml η συγκέντρωση της docetaxel είναι 20 mg/ml.

Ο απαιτούμενος όγκος του πυκνού διαλύματος TAXOTERE για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να ενίεται μέσω μίας ένεσης (εφάπαξ) σε ένα σάκο ή σε μία φιάλη έγχυσης περιεκτικότητας 250 ml που περιέχει είτε 5% διάλυμα γλυκόζης είτε 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου.

Εάν απαιτείται δόση μεγαλύτερη από 190 mg docetaxel, χρησιμοποιήστε ένα μέσο έγχυσης μεγαλύτερου όγκου προκειμένου η συγκέντρωση της docetaxel να μην υπερβεί τα 0,74 mg/ml.

Αναμίξτε με το χέρι το περιεχόμενο του σάκου ή της φιάλης έγχυσης εφαρμόζοντας περιστροφικές κινήσεις.

Το διάλυμα στο σάκο έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 6 ωρών σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C, περιλαμβανομένης της μίας ώρας που διαρκεί η έγχυση στον ασθενή.

Όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα που χορηγούνται παρεντερικώς, το TAXOTERE διάλυμα για έγχυση πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση, ενώ διαλύματα που έχουν καθιζήσει θα πρέπει να απορρίπτονται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Mature IP, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/95/002/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Νοεμβρίου 1995

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Νοεμβρίου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TAXOTERE 160 mg/8 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg docetaxel (ως τριένυδρο άλας).

Ένα φιαλίδιο των 8 ml με πυκνό διάλυμα περιέχει 160 mg docetaxel.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος περιέχει 4 ml άνυδρης αιθανόλης (3,16 g).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Το πυκνό διάλυμα είναι ένα ανοικτό κίτρινο έως καφεκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καρκίνος του μαστού

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη ενδείκνυται για την επικουρική θεραπεία ασθενών με:

- εγχειρίσιμο και θετικών λεμφαδένες καρκίνο του μαστού
- εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού.

Για ασθενείς με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού, η συμπληρωματική θεραπεία θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία σύμφωνα με τα διεθνώς εδραιωμένα κριτήρια για την πρωτογενή θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού (βλ. παράγραφο 5.1).

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με doxorubicin ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού οι οποίες δεν έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο.

Το TAXOTERE ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού μετά την αποτυχία χημειοθεραπείας. Η προηγούμενη χημειοθεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει ανθρακυκλίνη ή αλκυλιωτικό παράγοντα.

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με trastuzumab ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν το HER2 και οι οποίες δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο.

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με capecitabine ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού μετά την αποτυχία κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Η προηγούμενη θεραπεία θα πρέπει να συμπεριελάμβανε μία ανθρακυκλίνη.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το TAXOTERE ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, μετά την αποτυχία προηγούμενης χημειοθεραπείας.

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με cisplatin ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μη χειρουργήσιμο, τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενης χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο.

Καρκίνος του προστάτη

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη.

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρογόνου (ADT), με ή χωρίς πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη.

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα στομάχου, συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενης χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο.

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

Το TAXOTERE σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil ενδείκνυται για τη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών με τοπικά προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χρήση της docetaxel θα πρέπει να περιορίζεται σε μονάδες ειδικευμένες στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού εξειδικευμένου στη χρήση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 6.6).

Δοσολογία

Σε καρκίνο του μαστού, σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σε καρκίνο του στομάχου και σε καρκίνο κεφαλής και τραχήλου μπορεί να χρησιμοποιηθεί η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία συνίσταται στην από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως 16 mg δεξαμεθαζόνης ημερησίως (π.χ. 8 mg δύο φορές την ημέρα) για 3 ημέρες, αρχίζοντας 1 ημέρα πριν από τη χορήγηση της docetaxel, εκτός εάν αυτό αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη, όπου γίνεται συνδυασμένη χρήση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, το προκαταρκτικό φαρμακευτικό σχήμα που συνιστάται είναι 8 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη, ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη χρήση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, το προκαταρκτικό φαρμακευτικό σχήμα που συνιστάται είναι 8 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.4).

Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας.

Η docetaxel χορηγείται ως έγχυση 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες.

Καρκίνος του μαστού

Στη συμπληρωματική θεραπεία εγχειρίσιμου και θετικών ή αρνητικών λεμφαδένων καρκίνου του μαστού η συνιστώμενη δοσολογία docetaxel είναι 75 mg/m² χορηγούμενη 1 ώρα μετά από τη χορήγηση 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους (δοσολογικό σχήμα TAC) (βλ. επίσης «Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής»). Για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού η συνιστώμενη δόση docetaxel χορηγούμενη ως μονοθεραπεία είναι 100 mg/m². Ως θεραπεία πρώτης γραμμής η docetaxel χορηγείται σε δόση 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin (50 mg/m²).

Σε συνδυασμό με trastuzumab η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 100 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες, με την trastuzumab χορηγούμενη εβδομαδιαίως. Στην πιλοτική μελέτη, η αρχική έγχυση docetaxel άρχισε την επόμενη ημέρα από την πρώτη δόση trastuzumab. Οι επόμενες δόσεις docetaxel χορηγήθηκαν αμέσως μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης trastuzumab, εφόσον η προηγούμενη δόση trastuzumab είχε γίνει καλά ανεκτή. Για τη δόση και τη χορήγηση της trastuzumab, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Σε συνδυασμό με capecitabine, η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 75 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες, συνδυαζόμενη με 1.250 mg/m² capecitabine δύο φορές ημερησίως (μέσα σε 30 λεπτά μετά από ένα γεύμα) για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από μία εβδομάδα διακοπής. Για τον υπολογισμό της δόσης capecitabine σύμφωνα με την επιφάνεια σώματος βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία προκειμένου να αντιμετωπιστούν για μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 75 mg/m² docetaxel ακολουθούμενο από 75 mg/m² cisplatin για 30-60 λεπτά. Για τη θεραπεία μετά από αποτυχία προηγούμενης χημειοθεραπείας που βασίζεται σε πλατίνα, η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m² ως μονοθεραπεία.

Καρκίνος του προστάτη

Μεταστατικός ανθεκτικός στον ενουχιισμό καρκίνος του προστάτη

Η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m² docetaxel. 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης χορηγούνται από του στόματος, 2 φορές ημερησίως, συνεχώς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Μεταστατικός ορμονοεναίσθητος καρκίνος του προστάτη

Η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m² docetaxel κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης μπορεί να χορηγηθούν από του στόματος, δύο φορές ημερησίως, συνεχώς.

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Η συνιστώμενη δόση docetaxel είναι 75 mg/m² ως έγχυση 1 ώρας, που ακολουθείται από cisplatin 75 mg/m² ως έγχυση 1 έως 3 ωρών (και τα δύο την πρώτη ημέρα), που ακολουθούνται από 5-Fluorouracil 750 mg/m² ημερησίως που χορηγούνται ως 24ωρη συνεχής έγχυση για 5 ημέρες, ξεκινώντας από την αρχή της έγχυσης cisplatin. Η αγωγή επαναλαμβάνεται κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική αγωγή με αντιεμετικά και κατάλληλη ενυδάτωση για τη χορήγηση cisplatin. Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας (βλ. επίσης Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής).

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική αγωγή με αντιεμετικά και κατάλληλη ενυδάτωση (πριν από τη χορήγηση cisplatin και μετά από αυτή). Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας. Όλοι οι ασθενείς που είναι στο σκέλος της docetaxel και στις δύο μελέτες, TAX 323 και TAX 324, έλαβαν προληπτικά αντιβιοτικά.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)
Για τη θεραπεία εισαγωγής του ανεγχείρητου τοπικά προχωρημένου πλακώδους καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου (SCCHN), η συνιστώμενη δόση της docetaxel είναι 75 mg/m² ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας ακολουθούμενη από cisplatin 75 mg/m² εντός 1 ώρας, κατά την 1η ημέρα,

ακολουθούμενη από 5-fluorouracil ως μία συνεχής έγχυση 750 mg/m² την ημέρα για πέντε ημέρες. Αυτό το σχήμα χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας. Έπειτα από τη χημειοθεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ακτινοθεραπεία.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)
Για τη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με τοπικά προχωρημένο (πρακτικά ανεγχείρητο, χαμηλής πιθανότητας ίαση μέσω εγχείρησης και στόχευση διατήρησης του οργάνου) πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN), η συνιστώμενη δόση της docetaxel είναι 75 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από cisplatin 100 mg/m² χορηγούμενη με έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες, ακολουθούμενη από 5-Fluorouracil ως συνεχής έγχυση 1.000 mg/m² ημερησίως από την 1η έως την 4η ημέρα. Αυτό το σχήμα χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Μετά από τη χημειοθεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν χημειοακτινοθεραπεία.

Σχετικά με τις ρυθμίσεις της δόσης της cisplatin και της 5-fluorouracil, βλέπε την αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της αγωγής

Γενικά

Η docetaxel πρέπει να χορηγείται όταν ο αρχικός αριθμός των ουδετεροφίλων είναι ≥ 1.500 κύτταρα/mm³. Σε ασθενείς οι οποίες κατά τη θεραπεία με docetaxel παρουσίασαν είτε εμπύρετη ουδετεροπενία, αριθμό ουδετεροφίλων < 500 κύτταρα/mm³ για περισσότερο από μία εβδομάδα, είτε βαριές ή αθροιστικές δερματικές αντιδράσεις ή βαριά περιφερική νευροπάθεια η δόση της docetaxel θα πρέπει να μειώνεται από 100 mg/m² σε 75 mg/m² ή/και από 75 σε 60 mg/m². Εάν ένας ασθενής συνεχίζει να παρουσιάζει τις αντιδράσεις αυτές κατά τη χορήγηση 60 mg/m² η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Συμπληρωματική θεραπεία καρκίνου του μαστού

Το ενδεχόμενο χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF θα πρέπει να εξετάζεται στις ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία με docetaxel, doxorubicin και κυκλοφωσφάμιδη (TAC) για καρκίνο του μαστού. Στις ασθενείς οι οποίες παρουσιάζουν εμπύρετη ουδετεροπενία ή/και ουδετεροπενική λοίμωξη θα πρέπει να μειωθεί η δόση docetaxel που λαμβάνουν στα 60 mg/m² σε όλους τους επόμενους κύκλους (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Στις ασθενείς που παρουσιάζεται στοματίτιδα 3ου ή 4ου βαθμού πρέπει να μειώνεται η δόση στα 60 mg/m².

Σε συνδυασμό με cisplatin

Σε ασθενείς στους οποίους αρχικά η δόση ήταν 75 mg/m² docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και των οποίων οι κατώτερες τιμές των αιμοπεταλίων κατά τον προηγούμενο κύκλο της θεραπείας είναι < 25.000 κύτταρα/mm³ ή σε ασθενείς που παρουσιάζουν εμπύρετη ουδετεροπενία ή σε ασθενείς με βαριά, μη αιματολογική τοξικότητα, η δόση της docetaxel στους επόμενους κύκλους πρέπει να μειωθεί σε 65 mg/m². Σχετικά με την τροποποίηση της δόσης της cisplatin, ανατρέξτε στην αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Σε συνδυασμό με capecitabine

- Για τις τροποποιήσεις της δόσης, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine.
- Για ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν την πρώτη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 2 η οποία επιμένει κατά την επόμενη αγωγή με docetaxel/capecitabine, η αγωγή πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η τοξικότητα να μειωθεί σε βαθμού 0-1 και να συνεχιστεί με χορήγηση του 100% της αρχικής δόσης.
- Για ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν τη δεύτερη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 2 ή την πρώτη εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 3, οποιαδήποτε χρονική περίοδο κατά τη διάρκεια του θεραπευτικού κύκλου, η θεραπεία πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η τοξικότητα να υποχωρήσει σε βαθμού 0-1, και μετά θα πρέπει να επαναληφθεί η θεραπεία με 55 mg/m² docetaxel.

- Για κάθε επακόλουθη εμφάνιση τοξικότητας ή για κάθε τοξικότητα βαθμού 4, η δόση της docetaxel θα πρέπει να διακοπεί.

Για τις τροποποιήσεις της δόσης της trastuzumab, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

Εάν παρουσιαστεί επεισόδιο εμπύρετης ουδετεροπενίας, παρατεταμένης ουδετεροπενίας ή ουδετεροπενικής λοίμωξης ανεξάρτητα από τη χρήση G-CSF, η δόση της docetaxel θα πρέπει να ελαττωθεί από 75 mg/m² σε 60 mg/m². Εάν παρουσιαστούν επακόλουθα επεισόδια επιπλεγμένης ουδετεροπενίας η δόση της docetaxel θα πρέπει να μειωθεί από 60 mg/m² σε 45 mg/m². Σε περίπτωση θρομβοπενίας σταδίου 4 η δόση docetaxel θα πρέπει να ελαττωθεί από 75 σε 60 mg/m². Δεν θα πρέπει να επαναχορηγούνται σε ασθενείς επακόλουθοι κύκλοι docetaxel μέχρις ότου τα ουδετερόφιλα επανέλθουν σε επίπεδο > 1.500 κύτταρα/mm³ και τα αιμοπετάλια επανέλθουν στο επίπεδο των > 100,000 κύτταρα/mm³. Διακόψτε τη θεραπεία εάν αυτές οι τοξικότητες εμμένουν (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστώμενες δοσολογικές τροποποιήσεις για τοξικότητες σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (5-FU):

| Τοξικότητα | Τροποποίηση δόσης |
|------------------------------------|--|
| Διάρροια βαθμού 3 | Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: στη συνέχεια μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%. |
| Διάρροια βαθμού 4 | Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης docetaxel και 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: διακοπή αγωγής. |
| Στοματίτιδα/βλενογονίτιδα βαθμού 3 | Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: διακοπή μόνο της 5-FU, σε όλους τους επακόλουθους κύκλους. Τρίτο επεισόδιο: μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%. |
| Στοματίτιδα/βλενογονίτιδα βαθμού 4 | Πρώτο επεισόδιο: διακοπή μόνο της 5-FU, σε όλους τους επακόλουθους κύκλους. Δεύτερο επεισόδιο: μείωση της δόσης της docetaxel κατά 20%. |

Για τις προσαρμογές της δόσης στη cisplatin και στην 5-fluorouracil, βλ. την αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Στις πιλοτικές μελέτες SCCHN σε ασθενείς, οι οποίοι εμφάνιζαν επιπλεγμένη ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένων παρατεταμένης ουδετεροπενίας, εμπύρετης ουδετεροπενίας ή λοίμωξης), υπήρχε σύσταση για τη χρήση G-CSF για την παροχή προφυλακτικής κάλυψης (π.χ. ημέρα 6-15) σε όλους τους επακόλουθους κύκλους.

Ειδικές κατηγορίες πληθυσμών:

Ασθενείς με ηπατική βλάβη

Με βάση φαρμακοκινητικά δεδομένα για τη docetaxel ως μονοθεραπεία 100 mg/m², σε ασθενείς με αύξηση τόσο στις τιμές των τρανσαμινασών (ALT και/ή AST) 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα (ULN) όσο και στις τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, η προτεινόμενη δοσολογία της docetaxel είναι 75 mg/m² (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης στο πλάσμα > ULN και/ή τιμές ALT και AST 3,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης 6 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για μείωση της δόσεως και η docetaxel δεν πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι απολύτως ενδεικνύομενο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική βλάβη που έλαβαν θεραπεία docetaxel σε συνδυασμό.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-φλουουρασιλ για τη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου, η πιλοτική κλινική μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ALT και/ή AST > 1,5 × ULN σε συνδυασμό με αλκαλική φωσφατάση > 2,5 × ULN, και χολερυθρίνη > 1 × ULN. Για αυτούς τους ασθενείς, δεν μπορεί να συστηθεί μείωση της δόσης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η docetaxel εκτός εάν ενδείκνυται αυστηρώς. Δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό στις άλλες ενδείξεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TAXOTERE στο ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα σε παιδιά ηλικίας από 1 μηνός έως κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμη εδραιωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του TAXOTERE στον παιδιατρικό πληθυσμό στις ενδείξεις του καρκίνου του μαστού, του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, του καρκίνου του προστάτη, του γαστρικού καρκινώματος και του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, εξαιρουμένου του λιγότερο διαφοροποιημένου ρινοφαρυγγικού καρκινώματος τύπου II και III.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Με βάση μία φαρμακοκινητική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, δεν προκύπτει η ανάγκη ειδικών οδηγιών για τη χρήση της docetaxel σε ηλικιωμένους.

Κατά τον συνδυασμό με capecitabine, σε ασθενείς 60 ετών και άνω, συνιστάται μείωση της αρχικής δόσης της capecitabine στο 75% (βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine).

Τρόπος χορήγησης

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία και χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στο τμήμα 6.1.

Ασθενείς με αρχικό αριθμό ουδετεροφίλων < 1.500 κύτταρα/mm³.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Επίσης ισχύουν οι αντενδείξεις των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, όταν αυτά συνδυάζονται με docetaxel.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε καρκίνο του μαστού και σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή η οποία συνίσταται στην από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως 16 mg dexamethasone ημερησίως (δηλ. 8 mg BID), για 3 ημέρες αρχίζοντας 1 ημέρα πριν από τη χορήγηση της docetaxel, εκτός αν αυτό αντενδείκνυται, δύναται να περιορίσει την κατακράτηση υγρών και τη σοβαρότητα αυτής, καθώς επίσης και τη σοβαρότητα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Σε καρκίνο του προστάτη η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή είναι 8 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.2).

Αιματολογία

Η ουδετεροπενία είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της docetaxel. Ο αριθμός των ουδετεροφίλων πέφτει στις κατώτερες τιμές (ναδίρ) κατά μέσον όρο την έβδομη ημέρα μετά τη χορήγηση της docetaxel, όμως αυτό το διάστημα μπορεί να είναι μικρότερο σε ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί εντατική θεραπευτική αγωγή. Κατά τη διάρκεια της αγωγής με docetaxel πρέπει να διεξάγεται συχνά πλήρης αιματολογικός έλεγχος. Η docetaxel θα πρέπει να επαναχορηγείται στους ασθενείς όταν ο αριθμός των ουδετεροφίλων επανέλθει σε ένα επίπεδο $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε περίπτωση σοβαρής ουδετεροπενίας (< 500 ουδετερόφιλα/mm³ για επτά ή περισσότερες ημέρες) κατά την πορεία μίας συνεδρίας με docetaxel, συνιστάται μείωση της δοσολογίας για τους επόμενους κύκλους θεραπείας ή η χρήση κατάλληλης συμπτωματικής αγωγής για την αντιμετώπισή της (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (TCF), εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε χαμηλότερα ποσοστά όταν οι ασθενείς λάμβαναν προληπτικά G-CSF. Ασθενείς υπό αγωγή με TCF θα πρέπει να λαμβάνουν προληπτικά G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος επιπλεγμένης ουδετεροπενίας (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη). Ασθενείς που λαμβάνουν TCF θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (TAC), εμπύρετη ουδετεροπενία ή/και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκαν σε χαμηλότερα ποσοστά όταν οι ασθενείς λάμβαναν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF. Το ενδεχόμενο χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία με TAC για τον καρκίνο του μαστού προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος επιπλεγμένης ουδετεροπενίας (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη). Ασθενείς που λαμβάνουν TAC θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Γαστρεντερικές αντιδράσεις

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ουδετεροπενία, ιδιαίτερα σε κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών. Αν και η πλειοψηφία των περιπτώσεων εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια του πρώτου ή του δεύτερου κύκλου θεραπείας με σχήμα που περιέχει docetaxel, η εντεροκολίτιδα θα μπορούσε να αναπτυχθεί ανά πάσα στιγμή και θα μπορούσε να οδηγήσει σε θάνατο ήδη από την πρώτη ημέρα που παρουσιάστηκε. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πρώιμες εκδηλώσεις σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.2, 4.4 Αιματολογία και 4.8).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την πιθανότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας ιδιαίτερος κατά τη διάρκεια της πρώτης και της δεύτερης έγχυσης. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να παρατηρηθούν μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της χορήγησης της docetaxel, συνεπώς θα πρέπει να είναι διαθέσιμα τα απαραίτητα μέσα για την αντιμετώπιση υπότασης και βρογχόσπασμου. Στην περίπτωση εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας, τα ήπια συμπτώματα, όπως έξαψη ή εντοπισμένες δερματικές αντιδράσεις, δεν απαιτούν διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, σοβαρές αντιδράσεις όπως σοβαρή υπόταση, βρογχόσπασμος ή γενικευμένο εξάνθημα/ερύθημα, απαιτούν άμεση διακοπή της χορήγησης της docetaxel και κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Ασθενείς που έχουν παρουσιάσει σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας δεν θα πρέπει να υποβληθούν ξανά σε αγωγή με docetaxel. Ασθενείς οι οποίοι έχουν εμφανίσει προηγουμένως αντίδραση υπερευαισθησίας στην πακλιταξέλη μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης αντίδρασης υπερευαισθησίας στη docetaxel, συμπεριλαμβανομένης της αντίδρασης υπερευαισθησίας βαρύτερης μορφής. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας με docetaxel.

Δερματικές αντιδράσεις

Παρατηρήθηκε εντοπισμένο δερματικό ερύθημα των άκρων (παλάμες των χεριών και πέλματα των ποδιών) με οίδημα ακολουθούμενο από απολέπιση. Αναφέρθηκαν σοβαρά συμπτώματα, όπως εξανθήματα ακολουθούμενα από απολέπιση, τα οποία οδήγησαν σε προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της αγωγής με docetaxel (βλέπε παράγραφο 4.2).

Έχουν αναφερθεί Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις (SCAR) όπως το Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) και η Οξεία Γενικευμένη

Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) με τη θεραπεία με docetaxel. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα σοβαρών εκδηλώσεων του δέρματος και να παρακολουθούνται στενά. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή του docetaxel.

Κατακράτηση υγρών

Ασθενείς με σοβαρή κατακράτηση υγρών όπως υπεζωκοτική συλλογή (πλευριτικό εξίδρωμα ή διίδρωμα), περικαρδιακή συλλογή (εξίδρωμα ή διίδρωμα) και ασκίτη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Διαταραχές του αναπνευστικού

Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, διάμεση πνευμονία/πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονική ίνωση και αναπνευστική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί και μπορεί να σχετίζονται με θανατηφόρο έκβαση. Περιστατικά πνευμονίτιδας από ακτινοβολία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ακτινοθεραπεία.

Εάν αναπτυχθούν νέα ή επιδεινωθούν τα πνευμονικά συμπτώματα, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, να διερευνώνται άμεσα και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Η διακοπή της αγωγής με docetaxel συστήνεται μέχρι να είναι διαθέσιμη η διάγνωση. Έγκαιρη χρήση υποστηρικτικών μέτρων φροντίδας μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της κατάστασης. Το όφελος της επανάληψης της θεραπείας με docetaxel θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς που τους έχουν χορηγηθεί 100 mg/m² docetaxel ως μονοθεραπεία και έχουν τιμές τρανσαμινασών (ALT και/ή AST) 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και ταυτοχρόνως εμφανίζουν τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα (ULN), υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως θάνατοι λόγω τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας και γαστρεντερικής αιμορραγίας που μπορεί να είναι θανατηφόρα, εμπύρετης ουδετεροπενίας, λοιμώξεων, θρομβοπενίας, στοματίτιδας και εξασθένησης. Συνεπώς, η προτεινόμενη δοσολογία της docetaxel σε ασθενείς με υψηλές τιμές στις εξετάσεις που διεξάγονται για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας (LFTs) είναι 75 mg/m² και αυτές οι εξετάσεις (LFTs) πρέπει να διεξάγονται στην αρχή της θεραπείας και πριν την έναρξη κάθε κύκλου (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με υψηλές τιμές χολερυθρίνης στο πλάσμα και/ή τιμές ALT και AST 3,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και οι οποίοι ταυτοχρόνως εμφανίζουν τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 6 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για μείωση της δόσεως και η docetaxel δεν θα πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι απολύτως ενδεικνύομενο.

Σε συνδυασμό με cisplatin και 5-Fluorouracil για τη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου, η πιλοτική κλινική μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ALT και/ή AST > 1,5 × ULN σε συνδυασμό με αλκαλική φωσφατάση > 2,5 × ULN, και χολερυθρίνη > 1 × ULN. Για αυτούς τους ασθενείς, δεν μπορεί να συστηθεί μείωση της δόσης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το docetaxel εκτός εάν ενδείκνυται αυστηρώς.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική βλάβη που έλαβαν θεραπεία docetaxel σε συνδυασμό στις άλλες ενδείξεις.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας που έλαβαν θεραπεία docetaxel.

Νευρικό σύστημα

Η ανάπτυξη σοβαρής περιφερικής νευροτοξικότητας απαιτεί μείωση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Καρδιοτοξικότητα

Καρδιακή ανεπάρκεια έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν docetaxel σε συνδυασμό με trastuzumab, ιδιαίτερα μετά από χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη (doxorubicin ή epirubicin). Αυτή μπορεί να είναι μέτρια έως σοβαρή και έχει σχετιστεί με θάνατο (βλ. παράγραφο 4.8).

Όταν οι ασθενείς είναι υποψήφιοι για θεραπεία με docetaxel σε συνδυασμό με trastuzumab θα πρέπει να υποβάλλονται σε αρχική αξιολόγηση της καρδιάς. Η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται περαιτέρω κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. κάθε τρεις μήνες), προκειμένου να βοηθήσει στην αναγνώριση των ασθενών που αναπτύσσουν καρδιακή δυσλειτουργία. Για περισσότερες λεπτομέρειες, ανατρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην trastuzumab.

Έχει αναφερθεί κοιλιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας (ενίοτε θανατηφόρος) σε ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με άλλα σχήματα που περιλαμβάνουν δοξορουβικίνη, 5-φθοριοουρακίλη και/ή κυκλοφωσφαμίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η καρδιολογική εκτίμηση κατά την έναρξη της αγωγής.

Οφθαλμικές διαταραχές

Κυστεοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας (Cystoid macular oedema, CMO) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν docetaxel. Ασθενείς με επηρεασμένη όραση θα πρέπει να υποβληθούν σε άμεση και πλήρη οφθαλμολογική εξέταση. Σε περίπτωση που διαγνωστεί CMO, η αγωγή με docetaxel θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

Δεύτερη πρωτοπαθής κακοήθεια

Έχουν αναφερθεί δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες όταν η docetaxel χορηγήθηκε σε συνδυασμό με αντικαρκινικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες. Οι δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (συμπεριλαμβανομένης της οξείας μυελοβλαστικής λευχαιμίας, του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και του μη Hodgkin λεμφώματος) μπορεί να εμφανιστούν αρκετούς μήνες ή χρόνια μετά τη θεραπεία που περιέχει docetaxel. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο όγκου λύσης

Το σύνδρομο λύσης όγκου έχει αναφερθεί με ντοσεταξέλη μετά τον πρώτο ή τον δεύτερο κύκλο (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο να εμφανίσουν σύνδρομο λύσης όγκου (π.χ. με νεφρική δυσλειτουργία, υπερουριχαιμία, ευμεγέθη όγκο, ταχεία εξέλιξη) πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται η διόρθωση της αφυδάτωσης και η θεραπεία των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Άλλες προειδοποιήσεις

Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας τόσο από τους άνδρες όσο και από τις γυναίκες και για τους άνδρες τουλάχιστον για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Η ταυτόχρονη χρήση docetaxel με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, και βορικοναζόλη) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιπρόσθετες προφυλάξεις ως προς τη χρήση σε συμπληρωματική θεραπεία καρκίνου του μαστού

Επιπεπλεγμένη ουδετεροπενία

Σε ασθενείς οι οποίες παρουσιάζουν επιπεπλεγμένη ουδετεροπενία (παρατεταμένη ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία ή λοίμωξη) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η χρήση G-CSF και η μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Γαστρεντερικές αντιδράσεις

Συμπτώματα όπως πρώιμο κοιλιακό άλγος και ευαισθησία, πυρετός, διάρροια με ή χωρίς ουδετεροπενία μπορεί να είναι πρώιμες εκδηλώσεις σοβαρής τοξικότητας από το γαστρεντερικό και πρέπει να εκτιμώνται και να αντιμετωπίζονται άμεσα.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ)

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και κατά την περίοδο παρακολούθησης. Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με το σχήμα TAC για καρκίνο του μαστού με θετικούς λεμφαδένες, ο κίνδυνος ΣΚΑ έχει δείχθει ότι είναι υψηλότερος κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την αγωγή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Ασθενείς με λεμφαδένες 4+

Επειδή το όφελος που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στην ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) και στη συνολική επιβίωση (OS), η θετική σχέση όφελους/κινδύνου για το TAC σε ασθενείς με λεμφαδένες 4+ δεν καταδείχθηκε πλήρως στην τελική ανάλυση (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι

Προφυλάξεις για χρήση στην επικουρική θεραπεία του καρκίνου του μαστού

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με τη χρήση της docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών.

Προφυλάξεις για χρήση σε ανθεκτικό στον ενουχισμό καρκίνο του προστάτη

Σε μια μελέτη για καρκίνο του προστάτη, από τους 333 ασθενείς στους οποίους χορηγήτο docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, οι 209 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι και οι 68 ασθενείς ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών. Στους ασθενείς στους οποίους χορηγήτο η docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, η επίπτωση αλλοίωσης των νυχιών που σχετίζεται με τη θεραπεία εμφανίστηκε σε ποσοστό $\geq 10\%$ των ασθενών που ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι έναντι των νεότερων ασθενών. Η επίπτωση πυρετού, διάρροιας, ανορεξίας και περιφερικού οιδήματος που σχετίζεται με τη θεραπεία εμφανίστηκε σε ποσοστό $\geq 10\%$ των ασθενών που ήταν ηλικίας 75 ετών ή και μεγαλύτεροι έναντι εκείνων που ήταν ηλικίας μικρότερης των 65 ετών.

Προφυλάξεις για χρήση σε ορμονο-ευαίσθητο καρκίνο του προστάτη

Σε μία μελέτη για τον ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (STAMPEDE), από τους 545 ασθενείς στους οποίους χορηγήτο docetaxel κάθε 3 εβδομάδες, οι 296 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι και οι 48 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών ή και μεγαλύτεροι. Περισσότεροι ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών στον σκέλος docetaxel ανέφεραν αντίδραση υπερευαισθησίας, ουδετεροπενία, αναιμία, κατακράτηση υγρών, δύσπνοια και μεταβολές των νυχιών σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Καμία από αυτές τις αυξήσεις σε συχνότητα δεν έφθασε το 10% της διαφοράς με τον σκέλος ελέγχου. Σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς, αναφέρθηκαν ουδετεροπενία, αναιμία, διάρροια, δύσπνοια και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης (τουλάχιστον 10% υψηλότερη).

Προφυλάξεις για χρήση σε αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Μεταξύ των 300 (221 ασθενείς από τη μελέτη φάσης III και 79 ασθενείς από τη μελέτη φάσης II) ασθενών υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil στη μελέτη για τον καρκίνο του στομάχου, 74 ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι και 4 ασθενείς ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Η επίπτωση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μεγαλύτερη στους ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους νεότερους. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών (όλοι οι βαθμοί): λήθαργος, στοματίτιδα, ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε ποσοστά $\geq 10\%$, υψηλότερα σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερους σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς υπό αγωγή με TCF θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 50% κ.ό. αιθανόλη άνυδρη (οινόπνευμα), δηλαδή έως και 3,16 g αιθανόλη άνυδρη ανά φιαλίδιο, το οποίο ισοδυναμεί με 80 ml μύρας ή 33 ml κρασιού.

Βλαβερό για εκείνα τα άτομα που πάσχουν από αλκοολισμό.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως είναι οι ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πιθανές επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ποσότητα του οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει τη δράση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι ο μεταβολισμός της docetaxel μπορεί να τροποποιηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών οι οποίες επάγουν, αναστέλλουν ή μεταβολίζονται (και επομένως μπορεί να προκαλέσουν ανταγωνιστική αναστολή του ενζύμου) από το κυτόχρωμα P450-3A όπως ciclosporine, ketoconazole και erythromycin. Κατά συνέπεια, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συγχορήγηση της docetaxel με τα προαναφερθέντα φαρμακευτικά προϊόντα, διότι υπάρχει πιθανότητα σημαντικής αλληλεπίδρασης.

Στην περίπτωση συνδυασμού με αναστολείς του CYP3A4, η εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων από την docetaxel μπορεί να αυξηθεί, ως αποτέλεσμα του μειωμένου μεταβολισμού. Εάν η ταυτόχρονη χρήση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 (π.χ., κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, και βορικοναζόλη) δεν μπορεί να αποφευχθεί, απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση και μία προσαρμογή της δοσολογίας της docetaxel μπορεί να είναι κατάλληλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη με 7 ασθενείς, η συγχορήγηση docetaxel με τον ισχυρό CYP3A4 αναστολέα κετοκοναζόλη οδηγεί σε μία σημαντική μείωση στην κάθαρση docetaxel κατά 49%.

Η φαρμακοκινητική της docetaxel σε παρουσία πρεδνιζόνης μελετήθηκε σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Η docetaxel μεταβολίζεται από το CYP3A4 ενώ η πρεδνιζόνη είναι γνωστό ότι επάγει το CYP3A4. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel.

Η docetaxel συνδέεται ισχυρώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (> 95%). Αν και η πιθανότητα *in vivo* αλληλεπίδρασης της docetaxel με ταυτοχρόνως συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν έχει διερευνηθεί επίσημα, *in vitro* μελέτες αλληλεπίδρασης της docetaxel με παράγοντες που συνδέονται ισχυρά με τις πρωτεΐνες, όπως erythromycin, diphenhydramine, propranolol, propafenone, phenytoin, salicylate, sulfamethoxazole και sodium valproate, δεν επηρέασαν την πρωτεϊνική σύνδεση της docetaxel. Επιπροσθέτως, η dexamethasone δεν επηρέασε την πρωτεϊνική σύνδεση της docetaxel. Η docetaxel δεν επηρέασε την πρωτεϊνική σύνδεση της διγιτοξίνης.

Οι φαρμακοκινητικές της docetaxel, της doxorubicin και της κυκλοφωσφαμίδης δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση τους. Περιορισμένα δεδομένα από μια μη ελεγχόμενη μελέτη υποδεικνύουν μια αλληλεπίδραση μεταξύ της docetaxel και της carboplatin. Κατά τον συνδυασμό με docetaxel, η κάθαρση της carboplatin ήταν κατά 50% περίπου υψηλότερη συγκρινόμενη με τις τιμές που είχαν αναφερθεί κατά τη μονοθεραπεία με carboplatin.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν πληροφορίες από τη χρήση της docetaxel σε έγκυες γυναίκες. Σε αρουραίους και κουνέλια φάνηκε ότι η docetaxel είναι εμβρυοτοξική και μειώνει τη γονιμότητα στους αρουραίους. Όπως και άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα έτσι και η docetaxel μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο έμβρυο όταν χορηγηθεί σε εγκύους. Κατά συνέπεια, η docetaxel δεν πρέπει να χορηγείται στην περίοδο της εγκυμοσύνης εκτός εάν ενδείκνυται σαφώς.

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε ηλικία τεκνοποίησης και λαμβάνουν docetaxel πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες και να ειδοποιούν εγκαίρως τον ιατρό τους σε περίπτωση που αυτό συμβεί.

Θηλασμός

Η docetaxel είναι μία λιπόφιλη ουσία αλλά δεν είναι γνωστό κατά πόσο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο νεογνό, ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με docetaxel.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Πρέπει να χρησιμοποιείται μία αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Γονιμότητα

Σε μη κλινικές μελέτες, η docetaxel παρουσιάζει γονοτοξικότητα και μπορεί να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Επομένως, σε άνδρες που λαμβάνουν docetaxel συστήνεται να μην αποκτήσουν παιδιά κατά τη διάρκεια και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία και να συμβουλευτούν σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος πριν τη θεραπεία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η ποσότητα του οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Επομένως οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για την πιθανή επίπτωση της ποσότητας του αλκοόλ και τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων, και να λαμβάνουν συμβουλές ώστε να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα εάν εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας για όλες τις ενδείξεις

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν ότι είναι πιθανό ή δυνατό να συνδέονται με τη χορήγηση της docetaxel συλλέχθηκαν από:

- 1.312 και 121 ασθενείς που έλαβαν 100 mg/m² και 75 mg/m² docetaxel ως μονοθεραπεία, αντίστοιχα.
- 258 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin.
- 406 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin.
- 92 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με την docetaxel σε συνδυασμό με την trastuzumab.
- 255 ασθενείς που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με capecitabine.
- 332 ασθενείς (TAX327) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη (παρουσιάζονται οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).
- 1276 ασθενείς (744 και 532 από την TAX 316 και την GEICAM 9805 αντίστοιχα) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (παρουσιάζονται οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).

- 300 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα στομάχου (221 ασθενείς από τη μελέτη φάσης III και 79 ασθενείς από τη μελέτη φάσης II) που λάμβαναν docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (εμφανίστηκαν κλινικά σημαντικές σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες).
- 174 και 251 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil (παρουσιάζονται οι κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή).
- 545 ασθενείς (μελέτη STAMPEDE) που έλαβαν docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και ADT.

Αυτές οι αντιδράσεις περιγράφονται εφαρμόζοντας τα Κριτήρια Συνήθους Τοξικότητας του National Institute of Canada (NCI) (βαθμός 3 = G3· βαθμός 3-4 = G3/4· βαθμός 4 = G4), την ορολογία COSTART και MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις της docetaxel μόνο είναι: ουδετεροπενία [η οποία ήταν αντιστρεπτή και μη αθροιστική· Ο μέσος χρόνος για την πτώση στην ελάχιστη τιμή ήταν 7 ημέρες και η μέση διάρκεια της σοβαρής ουδετεροπενίας (< 500 ουδετερόφιλα/ mm^3) ήταν 7 ημέρες.], αναιμία, αλωπεκία, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, διάρροια και εξασθένηση. Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της docetaxel μπορεί να αυξηθεί όταν η docetaxel χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Για το συνδυασμό με την trastuzumab παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες (όλοι οι βαθμοί) που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 10\%$. Παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (40% έναντι 31%) και ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 4 (34% έναντι 23%) στο σκέλος του συνδυασμού με την trastuzumab συγκρινόμενο με την docetaxel ως μονοθεραπεία.

Για το συνδυασμό με capecitabine, παρουσιάζονται οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή ($\geq 5\%$) και αναφέρθηκαν σε μία μελέτη φάσης III σε ασθενείς με καρκίνο μαστού στις οποίες είχε αποτύχει η θεραπεία με ανθρακυκλίνη (βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στην capecitabine).

Για το συνδυασμό με ADT και με πρεδνιζόνη ή με πρεδνιζολόνη (μελέτη STAMPEDE) παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των 6 κύκλων θεραπείας με docetaxel και έχουν τουλάχιστον 2% υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στο σκέλος θεραπείας με docetaxel συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου, χρησιμοποιώντας την CTCAE κλίμακα βαθμολόγησης.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται συχνά με docetaxel:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν γενικά εμφανιστεί λίγα λεπτά μετά την έναρξη της έγχυσης της docetaxel ενώ συνήθως ήταν ήπιες έως μέτριες. Τα συχνότερα αναφερθέντα συμπτώματα είναι έξαψη, εξάνθημα με ή χωρίς κνησμό, σφίξιμο στο στήθος, οσφυαλγία, δύσπνοια και πυρετός ή ρίγη. Οι σοβαρές αντιδράσεις χαρακτηρίστηκαν από υπόταση και/ή βρογχόσπασμο ή γενικευμένο εξάνθημα/ερύθημα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η εμφάνιση σοβαρής περιφερικής νευροτοξικότητας απαιτεί ελάττωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Ήπια έως μέτρια νευροαισθητικά σημεία που χαρακτηρίζονται από παραισθησία, δυσαισθησία ή άλγος συμπεριλαμβανομένου αισθήματος καύσου. Νευροκινητικά φαινόμενα που

χαρακτηρίζονται κυρίως από αδυναμία.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Αναστρέψιμες δερματικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν και χαρακτηρίστηκαν γενικά ως ήπιες ή μέτριες. Αντιδράσεις χαρακτηριζόμενες από εξάνθημα στο οποίο συμπεριλαμβάνονται εντοπισμένα εξανθήματα κυρίως στα πόδια και στα χέρια (συμπεριλαμβανόμενου σοβαρού συνδρόμου στα χέρια και στα πόδια), όπως επίσης και στους βραχίονες, το πρόσωπο ή το θώρακα και συχνά συνοδεύονται από κνησμό. Γενικά τα εξανθήματα εμφανίζονται εντός μιας εβδομάδας από την έγχυση docetaxel. Λιγότερο συχνά αναφέρθηκαν σοβαρά συμπτώματα, όπως εξανθήματα ακολουθούμενα από απολέπιση, τα οποία σπανίως οδήγησαν σε προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της αγωγής με docetaxel (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Σοβαρές διαταραχές στα νύχια που χαρακτηρίζονται από υπόχρωση ή υπέρχρωση και ορισμένες φορές από άλγος και ονυχόλυση.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Οι αντιδράσεις της θέσης έγχυσης ήταν γενικά ήπιες και συμπεριέλαβαν υπέρχρωση, φλεγμονή, ερυθρότητα ή ξηρότητα του δέρματος, φλεβίτιδα ή εξαγγείωση και φλεβική εξοίδηση. Έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών συμπεριλαμβανομένων συμβαμάτων όπως περιφερικό οίδημα και λιγότερο συχνά υπεζωκοτική συλλογή, περικαρδιακή συλλογή, ασκίτης και αύξηση βάρους. Το περιφερικό οίδημα συνήθως αρχίζει από τα κάτω άκρα και μπορεί να γενικευθεί μαζί με αύξηση βάρους 3 κιλών ή παραπάνω. Η κατακράτηση υγρών είναι αθροιστική όσον αφορά τη συχνότητα και τη σοβαρότητα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για το TAXOTERE 100 mg/m² ως μονοθεραπεία

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοιμώξεις (G3/4: 5,7%, συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας και της πνευμονίας, θανατηφόρες στο 1,7% των περιπτώσεων) | Λοίμωξη σχετιζόμενη με G4 ουδετεροπενία (G3/4: 4,6%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G4: 76,4%), Αναιμία (G3/4: 8,9%), Εμπύρετη ουδετεροπενία | Θρομβοπενία (G4: 0,2%) | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Υπερευαισθησία (G3/4: 5,3%) | | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3: 4,1%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 4%), Δυσγευσία (σοβαρή: 0,07%) | | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 0,7%) | Καρδιακή ανεπάρκεια |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|---|-----------------------------------|
| Αγγειακές διαταραχές | | Υπόταση, Υπέρταση, Αιμορραγία | |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Δύσπνοια (σοβαρή: 2,7%) | | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Στοματίτιδα (G3/4: 5,3%), Διάρροια (G3/4: 4%), Ναυτία (G3/4: 4%), Έμετος (G3/4: 3%) | Δυσκοιλιότητα (σοβαρή: 0,2%), Κοιλιακό άλγος (σοβαρό: 1%), Αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα (σοβαρή: 0,3%) | Οισοφαγίτιδα (σοβαρή: 0,4%) |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Δερματικές αντιδράσεις (G3/4: 5,9%), Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 2,6%) | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία (σοβαρή: 1,4%) | Αρθραλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 6,5%), Εξασθένηση (σοβαρή: 11,2%), Άλγος | Αντιδράσεις της θέσης έγχυσης, Θωρακικό άλγος που δεν σχετίζεται με την καρδιά (σοβαρό: 0,4%) | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (< 5%), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (< 4%), G3/4 Αύξηση της AST (< 3%), G3/4 Αύξηση της ALT (< 2%) | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για το TAXOTERE 100 mg/m² ως μονοθεραπεία.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: Αιμορραγικά επεισόδια συνδεδεμένα με βαθμού 3/4 θρομβοπενία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Δεδομένα αναστρεψιμότητας είναι διαθέσιμα για το 35,3% των ασθενών που ανέπτυξαν νευροτοξικότητα μετά τη χορήγηση μονοθεραπείας docetaxel 100 mg/m². Αυτά τα περιστατικά αναστράφηκαν αυτομάτως εντός 3 μηνών.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ σπάνιες: Μία περίπτωση αλωπεκίας η οποία δεν ήταν αναστρέψιμη στο τέλος της μελέτης.

Το 73% των δερματικών αντιδράσεων ήταν αναστρέψιμες μέσα σε 21 ημέρες.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Η μέση αθροιστική δόση έως τη διακοπή της θεραπείας ήταν πάνω από 1.000 mg/m² και ο μέσος χρόνος έως την αναστροφή της κατακράτησης υγρών ήταν 16,4 εβδομάδες (εύρος 0 έως 42 εβδομάδες). Η έναρξη μέτριας και σοβαρής κατακράτησης υγρών καθυστερεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προκαταρκτική αγωγή (μέση αθροιστική δόση: 818,9 mg/m²) σε σύγκριση με ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε προκαταρκτική αγωγή (μέση αθροιστική δόση: 489,7 mg/m²). Εντούτοις, έχει αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια των πρώτων κύκλων της θεραπείας.

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα για το TAXOTERE 75 mg/m² ως μονοθεραπεία

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοιμώξεις (G3/4: 5%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G4: 54,2%), Αναιμία (G3/4: 10,8%), Θρομβοπενία (G4: 1,7%) | Εμπύρετη ουδετεροπενία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (όχι σοβαρή) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 0,8%) | Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 2,5%) |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (όχι σοβαρή) |
| Αγγειακές διαταραχές | | Υπόταση |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 3,3%), Στοματίτιδα (G3/4: 1,7%), Έμετος (G3/4: 0,8%), Διάρροια (G3/4: 1,7%) | Δυσκοιλιότητα |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Δερματικές αντιδράσεις (G3/4: 0,8%) | Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,8%) |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Μυαλγία |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (σοβαρή: 12,4%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,8%), Άλγος | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (< 2%) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο του μαστού για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 7,8%) | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|---|---|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G4: 91,7%), Αναιμία (G3/4: 9,4%), Εμπύρετη ουδετεροπενία, Θρομβοπενία (G4: 0,8%) | | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (G3/4: 1,2%) | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | | Ανορεξία | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3: 0,4%) | Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0,4%) | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Καρδιακή ανεπάρκεια, Αρρυθμία (όχι σοβαρή) | |
| Αγγειακές διαταραχές | | | Υπόταση |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 5%), Στοματίτιδα (G3/4: 7,8%), Διάρροια (G3/4: 6,2%), Έμετος (G3/4: 5%), Δυσκοιλιότητα | | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,4%), Δερματικές αντιδράσεις (όχι σοβαρές) | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Μυαλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (σοβαρή: 8,1%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 1,2%), Άλγος | Αντιδράσεις της θέσης έγχυσης | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (< 2,5%), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (< 2,5%) | G3/4 Αύξηση της AST (< 1%), G3/4 Αύξηση της ALT (< 1%) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με cisplatin

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 5,7%) | | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G4: 51,5%), Αναιμία (G3/4: 6,9%), Θρομβοπενία (G4: 0,5%) | Εμπύρετη ουδετεροπενία | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Υπερευαισθησία (G3/4: 2,5%) | | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3: 3,7%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 2%) | | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 0,7%) | Καρδιακή ανεπάρκεια |
| Αγγειακές διαταραχές | | Υπόταση (G3/4: 0,7%) | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 9,6%), Έμετος (G3/4: 7,6%), Διάρροια (G3/4: 6,4%), Στοματίτιδα (G3/4: 2%) | Δυσκοιλιότητα | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,7%), Δερματικές αντιδράσεις (G3/4: 0,2%) | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία (σοβαρή: 0,5%) | | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (σοβαρή: 9,9%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,7%), Πυρετός (G3/4: 1,2%) | Αντιδράσεις της θέσης έγχυσης, Άλγος | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (2,1%), G3/4 Αύξηση της ALT (1,3%) | G3/4 Αύξηση της AST (0,5%), G3/4 Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (0,3%) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνου του μαστού για το TAXOTERE 100 mg/m² σε συνδυασμό με trastuzumab

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|-------------------------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 32%), Εμπύρετη ουδετεροπενία (συμπεριλαμβάνεται η ουδετεροπενία που σχετίζεται με τον πυρετό και τη χρήση αντιβιοτικών) ή ουδετεροπενική σηψαιμία | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Αϋπνία | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Παραισθησία, κεφαλαλγία, δυσγευσία, υπαισθησία | |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Δακρύρροια αυξημένη, επιπεφυκίτιδα | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Καρδιακή ανεπάρκεια |
| Αγγειακές διαταραχές | Λεμφοίδημα | |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Επίσταξη, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, ρινοφαρυγγίτιδα, δύσπνοια, βήχας, ρινόρροια | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, ερύθημα, εξάνθημα, διαταραχές των ονύχων | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία, αρθραλγία, άλγος στα άκρα, οστικός πόνος, οσφυαλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση, περιφερικό οίδημα, πυρετός, κόπωση, φλεγμονή βλεννογόνου, άλγος, νόσος ομοιάζουσα με γρίπη, θωρακικό άλγος, ρίγη | Λήθαργος |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Αύξηση σωματικού βάρους | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνου του μαστού για το TAXOTERE 100 mg/m² σε συνδυασμό με trastuzumab

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές: Η τοξικότητα του αίματος ήταν αυξημένη στις ασθενείς που έλαβαν trastuzumab και docetaxel συγκρινόμενη με την docetaxel ως μονοθεραπεία (32% ουδετεροπενία βαθμού 3/4 έναντι 22%, εφαρμόζοντας τα κριτήρια NCI-CTC). Αυτό είναι πιθανό να αποτελεί υποτίμηση της κατάστασης εφόσον η docetaxel μόνη της σε δόση 100 mg/m² είναι γνωστό ότι οδηγεί σε ουδετεροπενία στο 97% των ασθενών, 76% βαθμού 4, με βάση τις χαμηλότερες αιματολογικές εξετάσεις. Η συχνότητα εμπύρετης ουδετεροπενίας/ουδετεροπενικής σηψαιμίας επίσης αυξήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν Herceptin μαζί με docetaxel (23% έναντι 17% των ασθενών που έλαβαν docetaxel ως μονοθεραπεία).

Καρδιακές διαταραχές

Συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε στο 2,2% των ασθενών που έλαβαν docetaxel μαζί με trastuzumab συγκρινόμενη με 0% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε docetaxel ως

μονοθεραπεία. Στο σκέλος της docetaxel μαζί με trastuzumab ποσοστό 64% έλαβαν προηγουμένως ανθρακυκλίνη ως συμπληρωματική θεραπεία σε σύγκριση με ποσοστό 55% στο σκέλος της docetaxel, ως μονοθεραπεία.

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνου του μαστού για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με capecitabine

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | | Καντιντίαση του στόματος (G3/4: < 1%) |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 63%), Αναιμία (G3/4: 10%) | Θρομβοπενία (G3/4: 3%) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 1%), Μειωμένη όρεξη | Αφυδάτωση (G3/4: 2%) |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Δυσγευσία (G3/4: < 1%), Παραισθησία (G3/4: < 1%) | Ζάλη, Κεφαλαλγία (G3/4: < 1%), Περιφερική νευροπάθεια |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Δακρύρροια αυξημένη | |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Φαρυγγολαρυγγικό άλγος (G3/4: 2%) | Δύσπνοια (G3/4: 1%), Βήχας (G3/4: < 1%), Επίσταξη (G3/4: < 1%) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Στοματίτιδα (G3/4: 18%), Διάρροια (G3/4: 14%), Ναυτία (G3/4: 6%), Έμετος (G3/4: 4%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 1%), Κοιλιακό άλγος (G3/4: 2%), Δυσπεψία | Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Ξηροστομία |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Σύνδρομο χεριού-ποδιού (G3/4: 24%), Αλωπεκία (G3/4: 6%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 2%) | Δερματίτιδα, Ερυθρηματώδες εξάνθημα (G3/4: < 1%), Δυσχρωματισμός ονύχων, Ονυχόλυση (G3/4: 1%) |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία (G3/4: 2%), Αρθραλγία (G3/4: 1%) | Άλγος στα άκρα (G3/4: < 1%), Οσφυαλγία (G3/4: 1%) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (G3/4: 3%), Πυρετός (G3/4: 1%), Κόπωση/αδυναμία (G3/4: 5%), Περιφερικό οίδημα (G3/4: 1%) | Λήθαργος, Άλγος |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | Μειωμένο σωματικό βάρος, G3/4 Αύξηση της χολερυθρίνης αίματος (9%) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον μεταστατικό ανθεκτικό στον ενουχισμό καρκίνο του προστάτη για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με prednisone ή prednisolone

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|------------------------------------|-------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 3,3%) | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|---|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 32%), Αναιμία (G3/4: 4,9%) | Θρομβοπενία (G3/4: 0,6%), Εμπύρετη ουδετεροπενία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (G3/4: 0,6%) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 1,2%), Δυσγευσία (G3/4: 0%) | Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0%) |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Δακρύρροια αυξημένη (G3/4: 0,6%) |
| Καρδιακές διαταραχές | | Μείωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας της καρδιάς (G3/4: 0,3%) |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | | Επίσταξη (G3/4: 0%), Δύσπνοια (G3/4: 0,6%), Βήχας (G3/4: 0%) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 2,4%), Διάρροια (G3/4: 1,2%), Στοματίτιδα/Φαρυγγίτιδα (G3/4: 0,9%), Έμετος (G3/4: 1,2%) | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (όχι σοβαρές) | Αποφολιδωτικό εξάνθημα (G3/4: 0,3%) |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Αρθραλγία (G3/4: 0,3%), Μυαλγία (G3/4: 0,3%) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Κόπωση (G3/4: 3,9%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,6%) | |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον υψηλού κινδύνου τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ορμονοευσταθισμένο καρκίνο του προστάτη για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με prednisone ή prednisolone και ADT (μελέτη STAMPEDE)

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|-------------------------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 12%), Αναιμία Εμπύρετη ουδετεροπενία (G3-4: 15%) | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (G3/4: 1%) |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος | | Διαβήτης (G3-4: 1%) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | | Ανορεξία |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Αϋπνία (G3: 1%) | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|---|
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (≥G3: 2%) ^a Κεφαλαλγία | Ζάλη |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Θολή όραση |
| Καρδιακές διαταραχές | | Υπόταση (G3: 0%) |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Δύσπνοια (G3: 1%) Βήχας (G3: 0%) Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (G3: 1%) | Φαρυγγίτιδα (G3: 0%) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Διάρροια (G3: 3%) Στοματίτιδα (G3: 0%) Δυσκοιλιότητα (G3: 0%) Ναυτία (G3: 1%) Δυσπεψία Κοιλιακός πόνος (G3: 0%) Μετεωρισμός | Έμετος (G3: 1%) |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία(G3: 3%) ^a Διαταραχές των ονύχων (G3: 1%) | Εξάνθημα |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Λήθαργος (G3-4: 2%) Γριπώδη συμπτώματα (G3: 0%) Εξασθένηση (G3: 0%) Κατακράτηση υγρών | Πυρετός (G3: 1%) Στοματική καντιντίαση Υπασβεσταιμία (G3: 0%) Υποφωσφαταιμία (G3-4: 1%) Υποκαλιαιμία (G3: 0%) |

^a Από τη μελέτη GETUG AFU15

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στην επικουρική θεραπεία με TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin και cyclophosphamide σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικούς λεμφαδένες (TAX 316) ή αρνητικούς λεμφαδένες (GEICAM 9805) - συγκεντρωτικά δεδομένα

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 2,4%), Ουδετεροπενική λοίμωξη (G3/4: 2,6%) | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|---|--|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Αναιμία (G3/4: 3%), Ουδετεροπενία (G3/4: 59,2%), Θρομβοπενία (G3/4: 1,6%), Εμπύρετη ουδετεροπενία (G3/4: NA) | | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (G3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 1,5%) | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Δυσγευσία (G3/4: 1,5%), Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: <0,1%) | Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0%) | Συγκοπή (G3/4: 0%) Νευροτοξικότητα (G3/4: 0%) Υπνηλία (G3/4: 0%) |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Επιπεφυκίτιδα (G3/4: <0,1%) | Αυξημένη δακρύρροια (G3/4: <0,1%), | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 0,2%), | |
| Αγγειακές διαταραχές | Εξάψεις (G3/4: 0,5%) | Υπόταση (G3/4: 0%) Φλεβίτιδα (G3/4: 0%), | Λεμφοίδημα (G3/4: 0%) |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | | Βήχας (G3/4: 0%) | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 5,0%), Στοματίτιδα (G3/4: 6,0%), Έμετος (G3/4: 4,2%), Διάρροια (G3/4: 3,4%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 0,5%) | Κοιλιακό άλγος (G3/4: 0,4%) | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (εμμένουσα: <3%), Διαταραχή του δέρματος (G3/4: 0,6%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 0,4%) | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία (G3/4: 0,7%), Αρθραλγία (G3/4: 0,2%) | | |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Αμηνόρροια (G3/4: NA) | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|--|--|-----------------------------------|
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένηση (G3/4: 10,0%), Πυρετός (G3/4: NA), Περιφερικό οίδημα (G3/4: 0,2%) | | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | Αύξηση σωματικού βάρους (G3/4: 0%) Μείωση σωματικού βάρους (G3/4: 0,2%) | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στην επικουρική θεραπεία με TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin και cyclophosphamide σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικούς λεμφαδένες (TAX 316) ή αρνητικούς λεμφαδένες (GEICAM 9805)

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Στη μελέτη TAX316 η περιφερική αισθητική νευροπάθεια εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 84 ασθενείς (11,3%) στο σκέλος TAC και σε 15 ασθενείς (2 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών), παρατηρήθηκε ότι η περιφερική αισθητική νευροπάθεια συνεχιζόταν σε 10 ασθενείς (1,3%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,3%) στο σκέλος FAC.

Στη μελέτη GEICAM 9805, η περιφερική αισθητική νευροπάθεια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 10 ασθενείς (1,9%) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η περιφερική αισθητική νευροπάθεια συνεχιζόταν σε 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Καρδιακές διαταραχές

Στη μελέτη TAX316, 26 ασθενείς (3,5%) στο σκέλος TAC και 17 ασθενείς (2,3%) στο σκέλος FAC εμφάνισαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Όλες εκτός από μια ασθενή σε κάθε σκέλος διαγνώστηκαν με ΣΚΑ σε περισσότερο από 30 ημέρες από την περίοδο της αγωγής. Δύο ασθενείς στο σκέλος TAC και 4 ασθενείς στο σκέλος FAC απεβίωσαν λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.

Στη μελέτη GEICAM 9805, 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος FAC ανέπτυξαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατά την περίοδο παρακολούθησης. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), καμία ασθενής στο σκέλος TAC δεν είχε ΣΚΑ και 1 ασθενής στο σκέλος TAC απεβίωσε λόγω διατατικής μυοκαρδιοπάθειας και παρατηρήθηκε ότι η ΣΚΑ συνεχιζόταν σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Στη μελέτη TAX316, αλωπεκία που επέμεινε στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας παρατηρήθηκε σε 687 από τους 744 ασθενείς (92,3%) σε TAC και σε 645 από τους 736 ασθενείς (87,6%) σε FAC.

Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) η αλωπεκία παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 29 ασθενείς TAC (3,9%) και 16 ασθενείς FAC (2,2%). Στη μελέτη GEICAM 9805 αλωπεκία που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 49 ασθενείς (9,2%) στο σκέλος TAC και σε 35 ασθενείς (6,7%) στο σκέλος FAC. Η αλωπεκία που σχετιζόταν με το φάρμακο της μελέτης ξεκίνησε ή επιδεινώθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης σε 42 ασθενείς (7,9%) στο σκέλος TAC και σε 30 ασθενείς (5,8%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η αλωπεκία συνεχιζόταν σε 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Στη μελέτη TAX316 αμηνόρροια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 202 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (27,2%) και 125 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (17,0%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι η αμηνόρροια συνεχιζόταν σε 121 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (16,3%) και σε 86 ασθενείς στο σκέλος FAC (11,7%).

Στη μελέτη GEICAM 9805 αμηνόρροια που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 18 ασθενείς (3,4 %) στο σκέλος TAC και σε 5 ασθενείς (1,0 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), παρατηρήθηκε ότι η αμηνόρροια συνεχιζόταν σε 7 ασθενείς (1,3%) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος FAC.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Στη μελέτη TAX316 περιφερικό οίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας παρατηρήθηκε σε 119 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (16,0%) και 23 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (3,1%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών), το περιφερικό οίδημα συνεχιζόταν σε 19 ασθενείς στο σκέλος TAC (2,6%) και σε 4 ασθενείς στο σκέλος FAC (0,5%).

Στη μελέτη TAX316 λεμφοίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 11 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (1,5%) και 1 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (0,1%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι το λεμφοίδημα συνεχιζόταν σε 6 ασθενείς στο σκέλος TAC (0,8%) και σε 1 ασθενή στο σκέλος FAC (0,1%).

Στη μελέτη TAX316 εξασθένιση που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 236 από 744 ασθενείς στο σκέλος TAC (31,7%) και 180 από 736 ασθενείς στο σκέλος FAC (24,5%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι η εξασθένιση συνεχιζόταν σε 29 ασθενείς στο σκέλος TAC (3,9%) και σε 16 ασθενείς στο σκέλος FAC (2,2%).

Στη μελέτη GEICAM 9805 περιφερικό οίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), καμία ασθενής (0%) στο σκέλος TAC δεν είχε περιφερικό οίδημα και παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC. Το λεμφοίδημα που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 5 ασθενείς (0,9%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, παρατηρήθηκε ότι το λεμφοίδημα συνεχιζόταν σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Η εξασθένιση που εμφανίστηκε κατά την περίοδο θεραπείας και επέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 12 ασθενείς (2,3 %) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8 %) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, παρατηρήθηκε ότι η εξασθένιση συνεχιζόταν σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος FAC.

Οξεία λευχαιμία/Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης στη μελέτη TAX316, οξεία λευχαιμία αναφέρθηκε σε 3 από τις 744 ασθενείς (0,4%) σε TAC και σε 1 από τις 736 ασθενείς (0,1%) σε FAC. Μία ασθενής στο σκέλος TAC (0,1%) και 1 ασθενής στο σκέλος FAC (0,1%) απεβίωσαν λόγω AML κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8 ετών). Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο αναφέρθηκε σε 2 από τις 744 ασθενείς (0,3%) σε TAC και σε 1 από τις 736 ασθενείς (0,1%) σε FAC.

Μετά από περίοδο παρακολούθησης 10 ετών της μελέτης GEICAM 9805, οξεία λευχαιμία παρουσιάστηκε σε 1 από τις 532 (0,2%) ασθενείς στο σκέλος TAC. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά σε

ασθενείς στο σκέλος FAC. Δεν διαγνώστηκε καμία ασθενής με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σε καμία από τις ομάδες θεραπείας.

Επιπλοκές της ουδετεροπενίας

Ο πίνακας που δίνεται πιο κάτω καταδεικνύει ότι η επίπτωση της ουδετεροπενίας βαθμού 4, της εμπύρετης ουδετεροπενίας και της ουδετεροπενικής λοίμωξης ήταν μειωμένη σε ασθενείς που λάμβαναν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF αφού κατέστη υποχρεωτική στο σκέλος TAC - μελέτη GEICAM.

Ουδετεροπενικές επιπλοκές σε ασθενείς που λάμβαναν TAC με ή χωρίς πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (GEICAM 9805)

| | Χωρίς πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (n = 111) n (%) | Με πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (n = 421) n (%) |
|-------------------------------------|---|--|
| Ουδετεροπενία (Βαθμού 4) | 104 (93,7) | 135 (32,1) |
| Εμπύρετη ουδετεροπενία | 28 (25,2) | 23 (5,5) |
| Ουδετεροπενική λοίμωξη | 14 (12,6) | 21 (5,0) |
| Ουδετεροπενική λοίμωξη (Βαθμού 3-4) | 2 (1,8) | 5 (1,2) |

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο αδενοκαρκίνωμα στομάχου για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Ουδετεροπενική λοίμωξη, Λοίμωξη (G3/4: 11,7%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Αναιμία (G3/4: 20,9%), Ουδετεροπενία (G3/4: 83,2%), Θρομβοπενία (G3/4: 8,8%), Εμπύρετη ουδετεροπενία | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Υπερευαισθησία (G3/4: 1,7%) | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 11,7%) | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 8,7%) | Ζάλη (G3/4: 2,3%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 1,3%) |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Δακρύρροια αυξημένη (G3/4: 0%) |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (G3/4: 0%) |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 1,0%) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Διάρροια (G3/4: 19,7%), Ναυτία (G3/4: 16%), Στοματίτιδα (G3/4: 23,7%), Έμετος (G3/4: 14,3%) | Δυσκοιλιότητα (G3/4: 1,0%), Γαστρεντερικό άλγος (G3/4: 1,0%), Οισοφαγίτιδα/δυσφαγία/οδυνο- |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|--|---|
| | | φαγία (G3/4: 0,7%) |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (G3/4: 4,0%) | Εξάνθημα κνησμών (G3/4: 0,7%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 0,7%), Δερματική απολέπιση (G3/4: 0%) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Λήθαργος (G3/4: 19,0%), Πυρετός (G3/4: 2,3%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή/απειλητική για τη ζωή: 1%) | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο αδενοκαρκίνωμα στομάχου για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε 17,2% και 13,5% των ασθενών αντίστοιχα, ανεξάρτητα από τη χρήση G-CSF. Το G-CSF χρησιμοποιήθηκε για δευτερογενή πρόληψη σε 19,3% των ασθενών (10,7% των κύκλων). Εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκε σε 12,1% και 3,4% των ασθενών αντίστοιχα όταν οι ασθενείς έλαβαν προληπτικά G-CSF, σε 15,6% και 12,9% των ασθενών χωρίς προληπτική χρήση G-CSF (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου για το TAXOTERE 75 mg/m² σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-φθοριουρακίλη

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|--|--|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 6,3%), Ουδετεροπενική λοίμωξη | | |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) | | Καρκινικό άλγος (G3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G 3/4: 76,3%), Αναιμία (G 3/4: 9,2%), Θρομβοπενία (G 3/4: 5,2%) | Εμπύρετη ουδετεροπενία | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία (όχι σοβαρή) | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 0,6%) | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Δυσγευσία/Παροσμία, Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G 3/4: 0,6%) | Ζάλη | |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Αυξημένη δακρύρροια, Επιπεφυκίτιδα | |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Ισχαιμία του μυοκαρδίου (G3/4: 1,7%) | Αρρυθμία (G3/4: 0,6%) |
| Αγγειακές διαταραχές | | Φλεβική διαταραχή (G3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G 3/4: 0,6%), Στοματίτιδα (G 3/4: 4,0%), Διάρροια (G 3/4: 2,9%), Έμετος (G 3/4: 0,6%) | Δυσκοιλιότητα, Οισοφαγίτιδα / δυσφαγία / οδυνοφαγία (G 3/4: 0,6%), Κοιλιακό άλγος, Δυσπεψία, Αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα (G 3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (G 3/4: 10,9%) | Κνησμώδες εξάνθημα, Ξηροδερμία, Απολέπιση (G 3/4: 0,6%) | |
| Διαταραχές του | | Μυαλγία (G 3/4: 0,6%) | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|---|---|-------------------------------|-----------------------------------|
| μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Λήθαργος, Πυρεξία (G 3/4: 0,6%), Κατακράτηση υγρών, Οίδημα | | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | Αύξηση σωματικού βάρους | |

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|---|---|-----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (G3/4: 3,6%) | Ουδετεροπενική λοίμωξη | |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες) | | Καρκινικό άλγος (G3/4: 1,2%) | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ουδετεροπενία (G3/4: 83,5%), Αναιμία (G3/4: 12,4%), Θρομβοπενία (G3/4: 4,0%), Εμπύρετη ουδετεροπενία | | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | | Υπερευαισθησία |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία (G3/4: 12,0%) | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Δυσγευσία/Παροσμία (G3/4: 0,4%), Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 1,2%) | Ζάλη (G3/4: 2,0%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 0,4%) | |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | Αυξημένη δακρύρροια | Επιπεφυκίτιδα |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (G3/4: 1,2%) | | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Αρρυθμία (G3/4: 2,0%) | Ισχαιμία του μυοκαρδίου |
| Αγγειακές διαταραχές | | | Φλεβική διαταραχή |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία (G3/4: 13,9%), Στοματίτιδα (G3/4: 20,7%), Έμετος (G3/4: 8,4%), | Δυσπεψία (G3/4: 0,8%), Γαστρεντερικό άλγος (G3/4: 1,2%), Αιμορραγία του | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA | Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες | Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες |
|--|--|---------------------------------------|-----------------------------------|
| | Διάρροια (G3/4: 6,8%), Οισοφαγίτιδα / δυσφαγία / οδονοφαγία (G3/4: 12,0%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 0,4%) | γαστρεντερικού σωλήνα (G3/4: 0,4%) | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (G3/4: 4,0%), Κνησμώδεις εξάνθημα | Ξηροδερμία, Απολέπιση | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Μυαλγία (G3/4: 0,4%) | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Λήθαργος (G3/4: 4,0%), Πυρεξία (G3/4: 3,6%), Κατακράτηση υγρών (G3/4: 1,2%), Οίδημα (G3/4: 1,2%) | | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Μείωση σωματικού βάρους | | Αύξηση σωματικού βάρους |

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)
Έχουν αναφερθεί δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (συχνότητα μη γνωστές), συμπεριλαμβανομένου του μη Hodgkin λεμφώματος σε σχέση με docetaxel όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες αντικαρκινικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες. Έχουν αναφερθεί οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (συχνότητα όχι συχνές) σε πιλοτικές κλινικές μελέτες σε καρκίνο του μαστού με σχήμα TAC.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Αναφέρθηκαν καταστολή του μυελού των οστών καθώς και άλλες αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Έχει αναφερθεί διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC), συχνά σε συνδυασμό με σηψαιμία ή πολυοργανική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν αναφερθεί ορισμένα περιστατικά αναφυλακτικής καταπληξίας, μερικές φορές θανατηφόρα. Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συχνότητα μη γνωστή) με τη docetaxel σε ασθενείς οι οποίοι είχαν εμφανίσει προηγουμένως αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην πακλιταξέλη.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Κατά τη χορήγηση docetaxel σπάνια έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις σπασμών ή παροδικής απώλειας της συνείδησης. Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται μερικές φορές κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Οφθαλμικές διαταραχές

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παροδικών διαταραχών της όρασης (λάμπεις, σκότωμα) οι οποίες κατά κανόνα εμφανίστηκαν κατά την έγχυση του φαρμακευτικού προϊόντος και σε συνδυασμό με αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Αυτές ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της έγχυσης.

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις δακρύρροιας με ή χωρίς επιπεφυκίτιδα καθώς και περιπτώσεις απόφραξης του δακρυϊκού πόρου έχοντας ως επακόλουθο την εμφάνιση υπερβολικών δακρύων. Περιπτώσεις κυστεοειδούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας (CMO) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που

λάμβαναν docetaxel.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ωτοτοξικότητας, έκπτωσης της ακουστικής οξύτητας και/ή απώλεια ακοής.

Καρδιακές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Έχει αναφερθεί κοιλιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας (συχνότητα μη γνωστή), ενίοτε θανατηφόρος, σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με docetaxel σε συνδυασμό με άλλα σχήματα που περιλαμβάνουν δοξορουβικίνη, 5-φθοριοουρακίλη και/ή κυκλοφωσφαμίδη.

Αγγειακές διαταραχές

Σπάνια έχουν αναφερθεί φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και περιπτώσεις διαμέσου πνευμονίας/πνευμονίτιδας, διαμέσου πνευμονοπάθειας, πνευμονικής ίνωσης και αναπνευστικής ανεπάρκειας μερικές φορές θανατηφόρες έχουν αναφερθεί σπανίως. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονίτιδας από ακτινοβολία σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα ακτινοθεραπεία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις εντεροκολίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της κολίτιδας, ισχαιμικής κολίτιδας και ουδετεροπενικής εντεροκολίτιδας, με πιθανή θανατηφόρο έκβαση (συχνότητα μη γνωστή).

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά αφυδάτωσης ως συνέπεια γαστρεντερικών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένης της εντεροκολίτιδας και της διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα.

Σπάνια αναφέρθηκαν περιπτώσεις ειλεού και εντερικής απόφραξης.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατίτιδας, μερικές φορές θανατηφόρες κατ' αρχήν σε ασθενείς με προϋπάρχουσες διαταραχές του ήπατος.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Περιπτώσεις δερματικού ερυθματώδους λύκου, φυσαλιδωδών ρήξεων όπως πολύμορφο ερύθημα, και σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TNT) και Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) έχουν αναφερθεί με docetaxel. Μεταβολές ομοιάζουσες με σκληρόδερμα, των οποίων συνήθως προηγούνται το περιφερικό λεμφοίδημα έχουν αναφερθεί με την docetaxel. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μόνιμης αλωπεκίας (συχνότητα μη γνωστή).

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Νεφρική δυσλειτουργία και νεφρική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί. Σε περίπου 20% αυτών των περιπτώσεων δεν υπήρχαν παράγοντες κινδύνου για οξεία νεφρική ανεπάρκεια όπως συγχορήγηση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων και γαστρεντερικών διαταραχών.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Σπάνια έχουν αναφερθεί φαινόμενα από αναμνηστική ακτινοβολία. Έχει παρατηρηθεί αναμνηστική αντίδραση στη θέση ένεσης σε σημείο προηγούμενης εξαγγείωσης (επανεμφάνιση δερματικής αντίδρασης στο σημείο μιας προηγούμενης εξαγγείωσης μετά τη χορήγηση docetaxel σε διαφορετική θέση) (συχνότητα μη γνωστή).

Η κατακράτηση υγρών δεν συνοδεύτηκε από οξεία περιστατικά oligουρίας ή υπότασης. Αφυδάτωση και πνευμονικό οίδημα σπάνια αναφέρθηκαν.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπονατριάμιας, που σχετίζονται κυρίως με αφυδάτωση, έμετο και πνευμονία. Έχουν παρατηρηθεί

υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία και υπασβεστιαίμία, συνήθως σε συνδυασμό με γαστρεντερικές διαταραχές και ιδιαίτερα με διάρροια. Έχει αναφερθεί σύνδρομο λύσης όγκου, δυνητικά θανατηφόρο (μη γνωστή συχνότητα).

Μυοσκελετική διαταραχή

Μυοσίτιδα έχει αναφερθεί με docetaxel (μη γνωστή συχνότητα).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπήρξαν κάποιες αναφορές υπερδοσολογίας. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για τη λήψη υπερβολικής δόσης docetaxel. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να νοσηλεύεται σε ειδική μονάδα κάτω από στενή παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, μπορεί να αναμένεται επίταση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι κύριες αναμενόμενες επιπλοκές υπερδοσολογίας συνίστανται σε καταστολή του μυελού των οστών, περιφερική νευροτοξικότητα και βλεννογονίτιδα. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπευτικώς G-CSF το συντομότερο δυνατό αφού γίνει αντιληπτή η υπερδοσολογία. Άλλα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα θα πρέπει να λαμβάνονται, όπως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ταξάνες, κωδικός ATC: L01CD02

Μηχανισμός δράσης

Η docetaxel είναι αντινεοπλασματικός παράγοντας που δρα προάγοντας τη συνάθροιση της τουμπουλίνης σε σταθερούς μικροσωληνίσκους και αναστέλλει την αποδόμησή τους, προκαλώντας σημαντική ελάττωση της ελεύθερης τουμπουλίνης. Η σύνδεση της docetaxel στους μικροσωληνίσκους δεν μεταβάλλει τον αριθμό των πρωτονηματίων.

Έχει δειχθεί *in vitro* ότι η docetaxel διαρρηγνύει το μικροσωληναριακό δίκτυο των κυττάρων το οποίο είναι απαραίτητο για ζωτικές μιτωτικές και διάμεσης φάσης κυτταρικές λειτουργίες.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η docetaxel έδειξε *in vitro* κυτταροτοξική δράση σε κυτταρικές σειρές προερχόμενες από διάφορους όγκους ποντικών ή ανθρώπου, καθώς επίσης και σε προσφάτως αφαιρεθέντες ανθρώπινους όγκους σε κλωνογενείς δοκιμασίες. Η docetaxel επιτυγχάνει υψηλές ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις με μακρό χρόνο παραμονής στο κύτταρο. Επιπροσθέτως, η docetaxel βρέθηκε ότι είναι δραστική σε μερικές, αλλά όχι σε όλες τις κυτταρικές σειρές, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αυξημένη έκφραση της p-γλυκοπρωτεΐνης ελεγχόμενης από το γονίδιο που ευθύνεται για την ανάπτυξη πολλαπλής αντίστασης σε φάρμακα (multidrug resistance). *In vivo*, η δράση της docetaxel είναι ανεξάρτητη από το θεραπευτικό σχήμα και έχει ευρύ φάσμα αντινεοπλασματικής δράσης σε προχωρημένα μοσχεύματα όγκων ποντικών ή ανθρώπων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Καρκίνος του μαστού

TAXOTERE σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη: συμπληρωματική θεραπεία

Ασθενείς με εγχειρίσιμο και θετικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού (TAX 316)

Τα δεδομένα από μια πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη υποστηρίζουν τη χρήση της docetaxel ως συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με εγχειρίσιμο και θετικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού και KPS \geq 80%, ηλικίας 18-70 ετών. Μετά τη στρωματοποίηση βάσει του αριθμού των θετικών λεμφαδένων (1-3, 4+), 1491 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 75 mg/m² docetaxel μία ώρα μετά από τη χορήγηση 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (σκέλος TAC) ή 50 mg/m² doxorubicin ακολουθούμενο από 500 mg/m² fluorouracil και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (σκέλος FAC). Και τα δύο σχήματα χορηγήθηκαν εφάπαξ κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. Η docetaxel χορηγήθηκε με έγχυση, διάρκειας μίας ώρας, ενώ όλα τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως ως δόση εφόδου κατά την 1η ημέρα. Το G-CSF χορηγήθηκε ως δευτερεύουσα πρόληψη σε ασθενείς που παρουσίασαν επιπεπλεγμένη ουδετεροπενία (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή λοίμωξη). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος TAC έλαβαν αντιβιοτική προφυλακτική θεραπεία με ciprofloxacin 500 mg, από του στόματος, δύο φορές ημερησίως για 10 ημέρες, αρχίζοντας από την 5η ημέρα του κάθε κύκλου ή αντίστοιχο αντιβιοτικό. Και στα δύο σκέλη, μετά από τον τελευταίο κύκλο χημειοθεραπείας, οι ασθενείς που είχαν θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων ή/και προγεστερόνης έλαβαν 20 mg ταμοξιφένης ημερησίως για 5 χρόνια. Η συμπληρωματική θεραπεία ακτινοβολίας περιγράφηκε σύμφωνα με τις επίκαιρες κατευθυντήριες οδηγίες των συμμετεχόντων ιδρυμάτων και εφαρμόστηκε σε 69% των ασθενών που έλαβαν TAC και σε 72% των ασθενών που έλαβαν FAC.

Πραγματοποιήθηκαν δύο ενδιάμεσες αναλύσεις και μια τελική ανάλυση. Η πρώτη ενδιάμεση ανάλυση σχεδιάστηκε 3 χρόνια μετά την ημερομηνία κατά την οποία είχε γίνει η στρατολόγηση των μισών ασθενών στη μελέτη. Η δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση έγινε αφού είχαν καταγραφεί συνολικά 400 συμβάντα DFS, τα οποία οδήγησαν σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 55 μηνών. Η τελική ανάλυση έγινε όταν όλες οι ασθενείς έφτασαν την επίσκεψη παρακολούθησης των 10 ετών (εκτός εάν είχαν κάποιο συμβάν DFS ή προηγουμένως ήταν αδύνατη η παρακολούθησή τους). Η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) ήταν το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και η Συνολική επιβίωση (OS) ήταν το δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Μια τελική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με μια πραγματική διάμεση παρακολούθηση 96 μηνών. Αποδείχθηκε σημαντικά μεγαλύτερη, ελεύθερη νόσου, επιβίωση στο σκέλος TAC σε σύγκριση με το σκέλος FAC. Η συχνότητα υποτροπών στα 10 χρόνια μειώθηκε στους ασθενείς που έλαβαν το TAC έναντι εκείνων που έλαβαν το FAC (39% έναντι 45%, αντίστοιχα), ήτοι απόλυτη μείωση του κινδύνου σε ποσοστό 6% ($p = 0,0043$). Επίσης η συνολική επιβίωση στα 10 χρόνια αυξήθηκε σημαντικά με το TAC σε σύγκριση με το FAC (76% έναντι 69%, αντίστοιχα), ήτοι απόλυτη μείωση του κινδύνου θανάτου σε ποσοστό 7% ($p = 0,002$). Επειδή το όφελος που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στη DFS και στη OS, η θετική αναλογία οφέλους/κινδύνου για το TAC σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν καταδείχθηκε πλήρως στην τελική ανάλυση.

Συνολικά, τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν θετική αναλογία οφέλους κινδύνου για το TAC συγκριτικά με το FAC.

Αναλύθηκαν οι υποπληθυσμοί των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με το TAC σύμφωνα με τους προοπτικά καθορισμένους κύριους προγνωστικούς παράγοντες:

| Υποπληθυσμός ασθενών | Αριθμός ασθενών | Επιβίωση ελεύθερη νόσου | | | Συνολική επιβίωση | | |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------------|-----------|--------|--------------------|-----------|--------|
| | | Αναλογία κινδύνου* | 95% CI | p = | Αναλογία κινδύνου* | 95% CI | p = |
| Αριθμός θετικών λεμφαδένων | | | | | | | |
| Συνολικά | 745 | 0,80 | 0,68-0,93 | 0,0043 | 0,74 | 0,61-0,90 | 0,0020 |
| 1-3 | 467 | 0,72 | 0,58-0,91 | 0,0047 | 0,62 | 0,46-0,82 | 0,0008 |
| 4+ | 278 | 0,87 | 0,70-1,09 | 0,2290 | 0,87 | 0,67-1,12 | 0,2746 |

*Αναλογία κινδύνου μικρότερη από 1 δεικνύει ότι το TAC συνδέεται με μεγαλύτερη επιβίωση, ελεύθερη νόσου και συνολική επιβίωση έναντι του FAC

Ασθενείς με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία (GEICAM 9805)

Τα δεδομένα από μία πολυκεντρική ανοικτή τυχαιοποιημένη μελέτη υποστηρίζουν τη χρήση του TAXOTERE για τη συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία.

1060 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε 75 mg/m² TAXOTERE χορηγούμενα 1 ώρα μετά από 50 mg/m² doxorubicin και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (539 ασθενείς στο σκέλος TAC) είτε 50 mg/m² doxorubicin ακολουθούμενα από 500 mg/m² fluorouracil και 500 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης (521 ασθενείς στο σκέλος FAC), ως συμπληρωματική θεραπεία των ασθενών με εγχειρίσιμο και αρνητικούς λεμφαδένες καρκίνο του μαστού που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής σύμφωνα με τα κριτήρια St. Gallen του 1998 (μέγεθος όγκου >2 εκατοστά ή/και ER και PR αρνητικό ή/και υψηλό ιστολογικό/πυρηνικό βαθμό κακοήθειας (βαθμοί 2 έως 3) ή/και ηλικία <35 ετών). Αμφότερα τα σχήματα χορηγούνταν μία φορά κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. Το TAXOTERE χορηγείτο ως έγχυση διάρκειας μίας ώρας, ενώ όλα τα υπόλοιπα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνταν ενδοφλεβίως κατά την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες. Η πρωτογενής προφύλαξη με G-CSF κατέστη υποχρεωτική στο σκέλος TAC μετά την τυχαιοποίηση 230 ασθενών. Η επίπτωση ουδετεροπενίας βαθμού 4, εμπύρετης ουδετεροπενίας και ουδετεροπενικής λοίμωξης ήταν μειωμένη σε ασθενείς που έλαβαν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (βλ. παράγραφο 4.8). Σε αμφότερα τα σκέλη, μετά τον τελευταίο κύκλο της χημειοθεραπείας, οι ασθενείς με ER+ ή/και PgR+ όγκους λάμβαναν 20 mg ταμοξιφένης μία φορά την ημέρα για έως και 5 έτη. Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των συμμετεχόντων ιδρυμάτων και εφαρμόστηκε σε 57,3% των ασθενών που έλαβαν TAC και σε 51,2% των ασθενών που έλαβαν FAC.

Μία αρχική ανάλυση και μία επικαιροποιημένη ανάλυση διεξήχθησαν. Η αρχική ανάλυση έγινε όταν όλοι οι ασθενείς είχαν περίοδο παρακολούθησης μεγαλύτερη των 5 ετών (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 77 μηνών). Η επικαιροποιημένη ανάλυση διενεργήθηκε όταν όλοι οι ασθενείς έφτασαν την επίσκεψη παρακολούθησης των 10 ετών (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών) (εκτός εάν είχαν κάποιο συμβάν DFS ή προηγουμένως ήταν αδύνατη η παρακολούθησή τους). Η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) ήταν το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και η συνολική επιβίωση (OS) ήταν το δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση για το σκέλος TAC σε σύγκριση με το σκέλος FAC. Οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 32% του κινδύνου υποτροπής σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 10 ετών και 5 μηνών, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 16,5% του κινδύνου υποτροπής σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p=0,1646). Τα δεδομένα από την επιβίωση ελεύθερη νόσου δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά αλλά εξακολουθούσαν να συνδέονται με θετική τάση προς όφελος του TAC.

Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών η συνολική επιβίωση (OS) ήταν επίσης μεγαλύτερη στο σκέλος TAC με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC να εμφανίζουν μείωση κατά 24% του κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με το σκέλος FAC (αναλογία κινδύνου = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29). Ωστόσο, η κατανομή της OS δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ

των 2 ομάδων. Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 10 ετών και 5 μηνών, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 9% του κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Το ποσοστό επιβίωσης ήταν 93,7% στο σκέλος TAC και 91,4% στο σκέλος FAC, στο χρονικό σημείο των 8 ετών παρακολούθησης, και 91,3% στο σκέλος TAC και 89% στο σκέλος FAC, στο χρονικό σημείο των 10 ετών παρακολούθησης.

Η θετική αναλογία οφέλους κινδύνου παραμένει αμετάβλητη για το TAC σε σύγκριση με το FAC.

Αναλύθηκαν υποσύνολα ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με TAC σύμφωνα με τους προοπτικά καθορισμένους μείζονες προγνωστικούς παράγοντες στην αρχική ανάλυση (στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών) (βλ. πίνακα πιο κάτω):

Αναλύσεις Υποσυνόλων - Μελέτη Συμπληρωματικής Θεραπείας σε Ασθενείς με Καρκίνο του Μαστού και Αρνητικούς Λεμφαδένες (Ανάλυση Πρόθεσης-προς-Θεραπεία)

| Υποσύνολο ασθενών | Αριθμός ασθενών στην ομάδα TAC | Ελεύθερη Νόσου Επιβίωση | |
|---|--------------------------------|-------------------------|-----------|
| | | Αναλογία κινδύνου* | 95% CI |
| Σύνολο | 539 | 0,68 | 0,49-0,93 |
| Ηλικιακή κατηγορία 1 | | | |
| <50 ετών | 260 | 0,67 | 0,43-1,05 |
| ≥50 ετών | 279 | 0,67 | 0,43-1,05 |
| Ηλικιακή κατηγορία 2 | | | |
| <35 ετών | 42 | 0,31 | 0,11-0,89 |
| ≥35 ετών | 497 | 0,73 | 0,52-1,01 |
| Κατάσταση ορμονικών υποδοχέων | | | |
| Αρνητική | 195 | 0,7 | 0,45-1,1 |
| Θετική | 344 | 0,62 | 0,4-0,97 |
| Μέγεθος όγκου | | | |
| ≤2 εκατοστά | 285 | 0,69 | 0,43-1,1 |
| >2 εκατοστά | 254 | 0,68 | 0,45-1,04 |
| Ιστολογικός βαθμός | | | |
| Βαθμός 1 (περιλαμβάνει μη αξιολογήσιμο βαθμό) | 64 | 0,79 | 0,24-2,6 |
| Βαθμός 2 | 216 | 0,77 | 0,46-1,3 |
| Βαθμός 3 | 259 | 0,59 | 0,39-0,9 |
| Κατάσταση εμμηνόπαυσης | | | |
| Προεμμηνόπαυσιακή | 285 | 0,64 | 0,40-1 |
| Μετεμμηνόπαυσιακή | 254 | 0,72 | 0,47-1,12 |

*Αναλογία κινδύνου (TAC/FAC) μικρότερη από 1 υποδεικνύει ότι το TAC σχετίζεται με μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση σε σύγκριση με το FAC.

Διερευνητικές αναλύσεις υποομάδων για την ελεύθερη νόσου επιβίωση για ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια χημειοθεραπείας St. Gallen του 2009 – (πληθυσμός ITT) πραγματοποιήθηκαν και παρουσιάζονται πιο κάτω

| | TAC (n=539) | FAC (n=521) | Αναλογία κινδύνου (TAC/FAC) (95% CI) | τιμή του p (p-value) |
|---|----------------|----------------|--|-------------------------|
| Ικανοποίηση σχετικής ένδειξης για χημειοθεραπεία ^a | | | | |

| | | | | |
|-----|-------------------|-------------------|-----------------------|--------|
| Όχι | 18/214 (8,4%) | 26/227 (11,5%) | 0,796 (0,434 - 1,459) | 0,4593 |
| Ναι | 48/325 (14,8%) | 69/294 (23,5%) | 0,606 (0,42 - 0,877) | 0,0072 |

TAC = docetaxel, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ER = υποδοχέας οιστρογόνων

PR = υποδοχέας προγεστερόνης

^a ER/PR-αρνητικός ή βαθμού 3 ή μέγεθος όγκου >5 εκατοστά

Η αναλογία κινδύνου υπολογίστηκε με τη χρήση του υποδείγματος αναλογικών κινδύνων του Cox με την ομάδα θεραπείας ως παράγοντα.

TAXOTERE ως μονοθεραπεία

Δύο τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες φάσης III, οι οποίες περιελάμβαναν σύνολο 326 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες ή 392 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με ανθρακυκλίνες, πραγματοποιήθηκαν με χορήγηση της docetaxel στη συνιστώμενη δοσολογία και το σχήμα 100 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες.

Στις ασθενείς στις οποίες είχε αποτύχει η θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες, η docetaxel συγκρίθηκε με τη doxorubicin (75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες). Χωρίς να επηρεάσει το συνολικό χρόνο επιβίωσης (15 μήνες για τη docetaxel έναντι 14 μηνών για τη doxorubicin, p = 0,38) ή το χρόνο μέχρι την πρόοδο της νόσου (27 εβδομάδες για τη docetaxel έναντι 23 εβδομάδων για τη doxorubicin, p = 0,54), η docetaxel αύξησε το ποσοστό ανταπόκρισης (52% έναντι 37%, p = 0,01) και ελάττωσε το χρόνο ανταπόκρισης (12 εβδομάδες έναντι 23 εβδομάδων, p = 0,007). Τρεις ασθενείς (2%) που ελάμβαναν docetaxel διέκοψαν τη θεραπεία λόγω κατακράτησης υγρών, ενώ 15 ασθενείς (9%) που ελάμβαναν doxorubicin διέκοψαν τη θεραπεία λόγω καρδιακής τοξικότητας (τρεις περιπτώσεις μοιραίας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας).

Στις ασθενείς στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με ανθρακυκλίνες, η docetaxel συγκρίθηκε έναντι του συνδυασμού mitomycin C και vinblastine (12 mg/m² κάθε 6 εβδομάδες και 6 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες). Η docetaxel αύξησε το ποσοστό ανταπόκρισης (33% έναντι 12%, p < 0,0001), παρέτεινε το χρόνο μέχρι την πρόοδο της νόσου (19 εβδομάδες έναντι 11 εβδομάδων p = 0,0004) και παρέτεινε τη συνολική επιβίωση (11 μήνες έναντι 9 μηνών, p = 0,01).

Κατά τη διάρκεια των δύο αυτών μελετών φάσης III, το προφίλ ασφαλείας της docetaxel ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε κατά τις μελέτες φάσης II (βλ. παράγραφο 4.8).

Μία ανοικτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III διενεργήθηκε για να συγκρίνει τη μονοθεραπεία με docetaxel και paclitaxel στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε ασθενείς των οποίων η προηγούμενη θεραπεία είχε συμπεριλάβει ανθρακυκλίνη. Ένα σύνολο 449 ασθενών τυχαιοποιήθηκε ώστε να λαμβάνει είτε μονοθεραπεία με docetaxel, 100 mg/m² έγχυση σε 1 ώρα, είτε paclitaxel, 175 mg/m² έγχυση σε 3 ώρες. Και οι δύο αγωγές χορηγήθηκαν κάθε 3 εβδομάδες.

Χωρίς να επηρεαστεί το πρωτεύον τελικό σημείο αξιολόγησης, συνολικό ποσοστό απόκρισης (32% έναντι 25%, p = 0,10), η docetaxel παρέτεινε το μέσο χρόνο εξέλιξης της νόσου (24,6 εβδομάδες έναντι 15,6 εβδομάδων, p < 0,01) και τη μέση επιβίωση (15,3 μήνες έναντι 12,7 μηνών, p = 0,03). Παρατηρήθηκαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 έως 4 με τη μονοθεραπεία με docetaxel (55,4%) σε σύγκριση με το paclitaxel (23,0%).

TAXOTERE σε συνδυασμό με doxorubicin

Πραγματοποιήθηκε μία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, η οποία περιελάμβανε 429 ασθενείς με μεταστατική νόσο που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και στην οποία χορηγήθηκε doxorubicin (50 mg/m²) σε συνδυασμό με docetaxel (75 mg/m²) (σκέλος AT) έναντι doxorubicin (60 mg/m²) σε συνδυασμό με cyclophosphamide (600 mg/m²) (σκέλος AC). Και τα δύο δοσολογικά σχήματα χορηγήθηκαν την ημέρα 1, κάθε 3 εβδομάδες.

- Το χρονικό διάστημα έως την πρόοδο της νόσου (TTP) ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στο σκέλος AT έναντι του αντίστοιχου στο σκέλος AC, $p = 0,0138$. Η διάμεση τιμή του TTP ήταν 37,3 εβδομάδες (95% CI: 33,4 – 42,1) στο σκέλος AT και 31,9 εβδομάδες (95% CI: 27,4 – 36,0) στο σκέλος AC.
- Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος AT έναντι του αντίστοιχου στο σκέλος AC, $p = 0,009$. Το ORR ήταν 59,3% (95% CI: 52,8 – 65,9) στο σκέλος AT έναντι 46,5% (95% CI: 39,8 – 53,2) στο σκέλος AC.

Στη μελέτη αυτή, στο σκέλος AT παρουσιάστηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς ουδετεροπενίας (90% έναντι 68,6%), εμπύρετης ουδετεροπενίας (33,3% έναντι 10%), λοίμωξης (8% έναντι 2,4%), διάρροιας (7,5% έναντι 1,4%), αδυναμίας (8,5% έναντι 2,4%) και άλγους (2,8% έναντι 0%) σε σχέση με το σκέλος AC. Από την άλλη πλευρά, στο σκέλος AC σημειώθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς αναιμίας (15,8% έναντι 8,5%) σε σχέση με το σκέλος AT, και επιπλέον, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαριάς καρδιακής τοξικότητας: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (3,8% έναντι 2,8%), απόλυτη μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας $\geq 20\%$ (13,1% έναντι 6,1%), απόλυτη μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας $\geq 30\%$ (6,2% έναντι 1,1%). Τοξικοί θάνατοι σημειώθηκαν σε 1 ασθενή στο σκέλος AT και σε 4 ασθενείς στο σκέλος AC (1 λόγω σηπτικού shock και 3 λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας).

Η ποιότητα ζωής, όπως αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο EORTC ήταν συγκρίσιμη και σταθερή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της συνέχειας της παρακολούθησης και στα δύο σκέλη.

TAXOTERE σε συνδυασμό με trastuzumab

Η docetaxel σε συνδυασμό με την trastuzumab μελετήθηκε για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν το HER2 και οι οποίες προηγουμένως δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Τυχαιοποιήθηκαν 186 ασθενείς να λάβουν docetaxel (100 mg/m²) μαζί με trastuzumab ή χωρίς αυτή. Προηγουμένως 60% των ασθενών έλαβαν συμπληρωματικά χημειοθεραπεία βασιζόμενη στην ανθρακυκλίνη. Ο συνδυασμός docetaxel με trastuzumab ήταν αποτελεσματικός σε ασθενείς οι οποίες είτε είχαν λάβει προηγουμένως συμπληρωματικά ανθρακυκλίνες είτε όχι. Η κύρια μέθοδος δοκιμασίας που χρησιμοποιήθηκε για να προσδιοριστεί η θετικότητα HER2 σε αυτήν την πιλοτική μελέτη ήταν η ανοσοϊστοχημεία (IHC). Μία μειονότητα των ασθενών αξιολογήθηκε, εφαρμόζοντας τη φθορίζουσα υβριδοποίηση *in-situ* (FISH). Σε αυτήν τη μελέτη, 87% των ασθενών είχαν νόσο 3+ κατά IHC και 95% των ασθενών που εισήλθαν είχαν νόσο 3+ κατά IHC ή/και FISH θετικό. Στον ακόλουθο πίνακα αναφέρονται περιληπτικά τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα:

| Παράμετρος | Docetaxel μαζί με trastuzumab ¹ | Docetaxel ¹ |
|---|--|----------------------------------|
| | n = 92 | n = 94 |
| Ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI) | 61% (50-71) | 34% (25-45) |
| Μέση διάρκεια ανταπόκρισης (μήνες) (95% CI) | 11,4 (9,2-15,0) | 5,1 (4,4-6,2) |
| Μέσος TTP (μήνες) (95% CI) | 10,6 (7,6-12,9) | 5,7 (5,0-6,5) |
| Μέση επιβίωση (μήνες) (95% CI) | 30,5 ² (26,8-ne) | 22,1 ² (17,6-28,9) |

TTP = Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου, “ne” δεικνύει ότι δεν ήταν δυνατό να υπολογιστεί ή δεν έχει ακόμη επιτευχθεί.

¹Πλήρης ανάλυση (πρόθεση για θεραπεία)

²Υπολογισθείσα μέση επιβίωση

TAXOTERE σε συνδυασμό με capecitabine

Στοιχεία από μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική μελέτη φάσης III υποστηρίζουν τη χρήση της docetaxel σε συνδυασμό με capecitabine, για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο μαστού κατόπιν αποτυχίας κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, η οποία συμπεριλάμβανε μια ανθρακυκλίνη. Σ' αυτή τη μελέτη, 255 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με docetaxel (75 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες) και capecitabine (1250 mg/m² δύο φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα διακοπής). 256 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με docetaxel (100 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες). Η επιβίωση υπερέιχε στο σκέλος συνδυασμού docetaxel + capecitabine (p = 0,0126). Η διάμεση τιμή της επιβίωσης ήταν 442 ημέρες (docetaxel + capecitabine) έναντι 352 ημερών (μονοθεραπεία με docetaxel). Η συνολικά παρατηρούμενη ανταπόκριση στο σύνολο του τυχαιοποιημένου πληθυσμού (αξιολόγηση ερευνητή), ήταν 41,6% (docetaxel + capecitabine) έναντι 29,7% (μονοθεραπεία docetaxel): p = 0,0058. Ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου υπερέιχε στο σκέλος συνδυασμού docetaxel + capecitabine (p < 0,0001). Η διάμεση τιμή του χρόνου μέχρι την εξέλιξη της νόσου ήταν 186 ημέρες (docetaxel + capecitabine) έναντι 128 ημερών (μονοθεραπεία με docetaxel).

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με ή χωρίς ακτινοθεραπεία

Σε μία μελέτη φάσης III, σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, ο χρόνος μέχρι την πρόοδο της νόσου (12,3 εβδομάδες έναντι 7 εβδομάδων) και η ολική επιβίωση ήταν σημαντικά παρατεταμένα για τη docetaxel στα 75 mg/m² σε σύγκριση με την Καλύτερη Υποστηρικτική Αγωγή (Best Supportive Care, BSC). Επίσης το ποσοστό επιβίωσης στον 1-χρόνο ήταν σημαντικά παρατεταμένο για τη docetaxel (40%) έναντι της BSC (16%). Έγινε μικρότερη χρήση οπιοειδών αναλγητικών (p < 0,01), μη οπιοειδών αναλγητικών (p < 0,01), άλλων φαρμακευτικών προϊόντων για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου (p = 0,06) και ακτινοθεραπείας (p < 0,01) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με docetaxel 75 mg/m² σε σύγκριση με αυτούς της BSC. Στους αξιολογήσιμους ασθενείς το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 6,8% και η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 26,1 εβδομάδες.

TAXOTERE σε συνδυασμό με σκευάσματα πλατίνας σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία

Σε μια μελέτη φάσης III, 1.218 ασθενείς με μη χειρουργήσιμο, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σταδίου ΠΙΒ ή ΙV, με KPS 70% ή μεγαλύτερο και οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε 75 mg/m² docetaxel (T) ως έγχυση 1 ώρας, άμεσα ακολουθούμενη από 75 mg/m² cisplatin (Cis) για 30-60 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες

(TCis), 75 mg/m² docetaxel ως έγχυση 1 ώρας σε συνδυασμό με carboplatin (Cb) (AUC 6 mg/ml.min) για 30-60 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες είτε σε 25 mg/m² vinorelbine (V) χορηγούμενη για 6-10 λεπτά κατά την 1η, 8η, 15η, 22η ημέρα ακολουθούμενη από 100 mg/m² cisplatin κατά την 1η ημέρα επαναλαμβανόμενων κάθε 4 εβδομάδες κύκλων (VCis).

Στον ακόλουθο πίνακα απεικονίζονται τα στοιχεία επιβίωσης, ο διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη της νόσου και τα ποσοστά ανταπόκρισης για τα δύο σκέλη της μελέτης:

| | TCis n = 408 | VCis n = 404 | Στατιστική επεξεργασία |
|---|-----------------|-----------------|---|
| Συνολική επιβίωση (Πρωτεύον καταληκτικό σημείο): Διάμεση επιβίωση (μήνες) | 11,3 | 10,1 | Αναλογία κινδύνου: 1,122 [97,2% CI: 0,937· 1,342]* |
| Μονοετής επιβίωση (%) | 46 | 41 | Διαφορά στην αγωγή: 5,4% [95% CI: -1,1· 12,0] |
| Διετής επιβίωση (%) | 21 | 14 | Διαφορά στην αγωγή: 6,2% [95% CI: 0,2· 12,3] |
| Διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη της νόσου (εβδομάδες): | 22,0 | 23,0 | Αναλογία κινδύνου: 1,032 [95% CI: 0,876· 1,216] |
| Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (%) | 31,6 | 24,5 | Διαφορά στην αγωγή: 7,1% [95% CI: 0,7· 13,5] |

*: Οι τιμές έχουν διορθωθεί ως προς τις πολλαπλές συγκρίσεις και ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης (στάδιο της ασθένειας και περιοχή που γίνεται η θεραπεία) βάσει του ποσοστού του πληθυσμού των ασθενών το οποίο μπορεί να αξιολογηθεί.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν μεταβολή του άλγους, συνολική βαθμολογία ποιότητας ζωής με βάση το EuroQoL-5D, Κλίμακα Συμπτωμάτων του Καρκίνου του Πνεύμονα και μεταβολές της κατάστασης ικανότητας κατά Karnofsky. Τα αποτελέσματα αυτών των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων ήταν υποστηρικτικά των αντίστοιχων των πρωτευόντων καταληκτικών σημείων.

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού docetaxel/carboplatin δεν μπόρεσε να αποδειχθεί ισοδύναμη αλλά ούτε και κατώτερη συγκρινόμενη με αυτή του συνδυασμού θεραπείας αναφοράς vinorelbine/cisplatin.

Καρκίνος του προστάτη

Μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη σε ασθενείς με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (TAX327). Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 1006 ασθενείς με KPS ≥ 60 στις ακόλουθες ομάδες αγωγής:

- Docetaxel 75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες για 10 κύκλους.
- Docetaxel 30 mg/m² χορηγούμενο εβδομαδιαίως τις πρώτες 5 εβδομάδες σε ένα κύκλο 6 εβδομάδων για 5 κύκλους.
- Μιτοξαντρόνη 12 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες για 10 κύκλους.

Και τα τρία δοσολογικά σχήματα χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, 2 φορές ημερησίως, συνεχώς.

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήτο η docetaxel κάθε 3 εβδομάδες παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε μιτοξαντρόνη. Η αύξηση της επιβίωσης που φάνηκε στο εβδομαδιαίο σκέλος της docetaxel δεν ήταν στατιστικώς σημαντική συγκρινόμενη με το σκέλος ελέγχου της μιτοξαντρόνης. Στον ακόλουθο πίνακα

παρατίθενται περιληπτικά τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας των σκελών της docetaxel έναντι του σκέλους ελέγχου:

| Καταληκτικό σημείο | Docetaxel κάθε 3 εβδομάδες | Docetaxel κάθε εβδομάδα | Μιτοξαντρόνη κάθε 3 εβδομάδες |
|------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Αριθμός ασθενών | 335 | 334 | 337 |
| Διάμεση επιβίωση (μήνες) | 18,9 | 17,4 | 16,5 |
| 95% CI | (17-21,2) | (15,7-19) | (14,4-18,6) |
| Αναλογία κινδύνου | 0,761 | 0,912 | -- |
| 95% CI | (0,619-0,936) | (0,747-1,113) | -- |
| Τιμή p ^{†*} | 0,0094 | 0,3624 | -- |
| Αριθμός ασθενών | 291 | 282 | 300 |
| Ποσοστό ανταπόκρισης PSA** (%) | 45,4 | 47,9 | 31,7 |
| 95% CI | (39,5-51,3) | (41,9-53,9) | (26,4-37,3) |
| Τιμή p* | 0,0005 | < 0,0001 | -- |
| Αριθμός ασθενών | 153 | 154 | 157 |
| Ποσοστό ανταπόκρισης άλγους (%) | 34,6 | 31,2 | 21,7 |
| 95% CI | (27,1-42,7) | (24-39,1) | (15,5-28,9) |
| Τιμή p* | 0,0107 | 0,0798 | -- |
| Αριθμός ασθενών | 141 | 134 | 137 |
| Ποσοστό ανταπόκρισης όγκου (%) | 12,1 | 8,2 | 6,6 |
| 95% CI | (7,2-18,6) | (4,2-14,2) | (3-12,1) |
| Τιμή p* | 0,1112 | 0,5853 | -- |

[†] Δοκιμασία στρωματοποίησης log-rank

* Ουδός για στατιστική σημαντικότητα = 0,0175

** PSA: Ειδικό αντιγόνο του προστάτη

Δεδομένου του γεγονότος ότι η docetaxel χορηγούμενη κάθε εβδομάδα εμφάνισε ελαφρώς καλύτερο προφίλ ασφάλειας έναντι της docetaxel χορηγούμενης κάθε 3 εβδομάδες, είναι πιθανό συγκεκριμένοι ασθενείς να μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση της docetaxel κάθε εβδομάδα.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας ως προς τη συνολική ποιότητα ζωής.

Μεταστατικός ορμονοευαίσθητος καρκίνος του προστάτη

MELETH STAMPEDE

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με την καθιερωμένη θεραπεία (ADT) σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, πολλαπλών κέντρων, πολλαπλών σκελών και πολλαπλών σταδίων (MAMS) μελέτη με ένα απλό σχεδιασμό φάσης II/III (STAMPEDE - MRC PR08). Συνολικά 1776 άρρενες ασθενείς εισήχθησαν στα θεραπευτικά σκέλη ενδιαφέροντος:

- Καθιερωμένη θεραπεία + docetaxel 75 mg/m², χορηγούμενο κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους
- Καθιερωμένη θεραπεία μόνο

Το σχήμα με docetaxel χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη 5 mg δύο φορές την ημέρα συνέχεια.

Μεταξύ των 1776 τυχαιοποιημένων ασθενών 1086 (61%) είχαν μεταστατική νόσο, οι 362 τυχαιοποιήθηκαν σε docetaxel σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία, 724 έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία μόνο.

Σε αυτούς τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν

σημαντικά μεγαλύτερη στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με docetaxel σε σύγκριση με τις ομάδες της καθιερωμένης θεραπείας μόνο, με διάμεση συνολική επιβίωση 19 μήνες περισσότερο με την προσθήκη της docetaxel στην καθιερωμένη θεραπεία (HR = 0,76,95 % CI = 0,62-0,92, $p = 0,005$).

Τα δεδομένα της αποτελεσματικότητας του σκέλους της docetaxel έναντι του σκέλους ελέγχου σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Η αποτελεσματικότητα της docetaxel σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και καθιερωμένη θεραπεία στην αντιμετώπιση των ασθενών με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (STAMPEDE)

| Τελικό σημείο | Docetaxel + καθιερωμένη θεραπεία | Καθιερωμένη θεραπεία μόνο |
|--|-------------------------------------|------------------------------|
| Αριθμός ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη | 362 | 724 |
| Διάμεση συνολική επιβίωση (months) | 62 | 43 |
| 95% CI | 51-73 | 40-48 |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,76 (0,62-0,92) | |
| 95% CI | 0,005 | |
| p-value ^a | | |
| Επιβίωση ελεύθερη υποτροπών ^b | | |
| Διάμεσος (months) | 20,4 | 12 |
| 95% CI | 16,8-25,2 | 9,6-12 |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,66 (0,57-0,76) | |
| 95% CI | < 0,001 | |
| p-value ^a | | |

^a p-value υπολογιζόμενη με βάση τη δοκιμασία του δείκτη πιθανότητας και προσαρμοσμένη για όλους τους συντελεστές στρωματοποίησης (εκτός από την κεντρική και προγραμματισμένη ορμονοθεραπεία) και διαστρωματωμένη σε δοκιμαστική περίοδο

^b Επιβίωση ελεύθερη υποτροπής: χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι την πρώτη απόδειξη τουλάχιστον μιας από τις εξής: βιοχημική υποτροπή (που ορίζεται ως η αύξηση κατά 50% πάνω από τη χαμηλότερη τιμή εντός 24 εβδομάδων και άνω των 4 ng/mL και επιβεβαιωμένο από επανέλεγχο ή θεραπεία); πρόοδος νόσου είτε τοπική, σε λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένες μεταστάσεις; σκελετικό σύμβαμα; ή θάνατος από καρκίνο του προστάτη.

CHAARTED study

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel που χορηγήθηκε στην έναρξη της θεραπείας με στέρηση ανδρογόνου (ADT) σε ασθενείς με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη φάσης III (CHAARTED). Συνολικά, 790 άρρενες ασθενείς εισήχθησαν στις 2 θεραπευτικές ομάδες.

- ADT + docetaxel 75 mg/m² χορηγούμενο στην έναρξη του ADT που χορηγήθηκε κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους
- ADT μόνο

Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα θεραπείας με docetaxel συγκριτικά με την ομάδα ADT μόνο, με διάμεση συνολική επιβίωση 13,6 μήνες περισσότερο με την προσθήκη docetaxel σε ADT (αναλογία κινδύνου = 0,61, διάστημα εμπιστοσύνης 95% = CI = 0,47-0,80, $p = 0,0003$).

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας ή το σκέλος docetaxel έναντι του σκέλους ελέγχου συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Αποτελεσματικότητα της docetaxel και ADT στη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορμόνο-ευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (CHAARTED)

| Τελικό σημείο | Docetaxel +ADT | ADT alone |
|--|----------------|-------------|
| Αριθμός ασθενών | 397 | 393 |
| Διάμεση συνολική επιβίωση (months) | 57,6 | 44,0 |
| Όλοι οι ασθενείς | 49,1-72,8 | 34,4-49,1 |
| 95% CI | 0,61 | -- |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | (0,47-0,80) | -- |
| 95% CI | 0,0003 | -- |
| p-value ^a | | |
| Επιβίωση ελεύθερη υποτροπών | | |
| Διάμεσος (months) | 19,8 | 11,6 |
| 95% CI | 16,7-22,8 | 10,8-14,3 |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,60 | -- |
| 95% CI | 0,51-0,72 | -- |
| p-value* | P<0,0001 | -- |
| PSA ανταπόκριση** στους 6 μήνες - N(%) | 127 (32,0) | 77 (19,6) |
| p-value ^a * | <0,0001 | -- |
| PSA ανταπόκριση** στους 12 μήνες - N(%) | 110 (27,7) | 66 (16,8) |
| p-value ^a * | <0,0001 | -- |
| Χρόνος μέχρι ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη ^b | | |
| Διάμεσος (months) | 20,2 | 11,7 |
| 95% CI | (17,2-23,6) | (10,8-14,7) |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,61 | -- |
| 95% CI | (0,51-0,72) | -- |
| p-value ^a * | <0,0001 | -- |
| Χρόνος μέχρι την κλινική πρόοδο ^c | | |
| Διάμεσος (months) | 33,0 | 19,8 |
| 95% CI | (27,3-41,2) | (17,9-22,8) |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου | 0,61 | -- |
| 95% CI | (0,50-0,75) | -- |
| p-value ^a * | <0,0001 | -- |

^a Χρόνος έως τις μεταβλητές συμβάματος: Διαστρωμάτωση δοκιμασίας log-rank.

Μεταβλητές αναλογίας ανταπόκρισης: Ακριβής δοκιμασία κατά Fisher

* p-value για περιγραφικό σκοπό.

** PSA ανταπόκριση: ανταπόκριση Ειδικού Προστατικού Αντογόνου: επίπεδα PSA <0,2 ng/mL σε 2 διαδοχικές μετρήσεις με απόσταση τουλάχιστον 4 εβδομάδες.

^b Χρόνος μέχρι ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη = χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την πρόοδο του PSA ή την κλινική εξέλιξη (π.χ., αύξηση των συμπτωματικών οστικών μεταστάσεων, πρόοδος με βάση τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης επί συμπαγών όγκων (RECIST), ή κλινική επιδείνωση λόγω του καρκίνου σύμφωνα με τη γνώμη του Ερευνητή), όποιο συμβεί πρώτο.

^c Ο χρόνος έως την κλινική εξέλιξη = ο χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι την κλινική εξέλιξη (π.χ., αύξηση των συμπτωμάτων των οστικών μεταστάσεων; εξέλιξη σύμφωνα με τα RECIST; ή κλινική επιδείνωση λόγω του καρκίνου σύμφωνα με τη γνώμη του ερευνητή).

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Μία πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη, διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της docetaxel για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα

στομάχου, συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Ένα σύνολο 445 ασθενών με KPS > 70 υπό αγωγή είτε με docetaxel (T) (75 mg/m² την 1η ημέρα) σε συνδυασμό με cisplatin (C) (75 mg/m² την 1η ημέρα) και 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² ημερησίως για 5 ημέρες) ή cisplatin (100 mg/m² την 1η ημέρα) και 5-fluorouracil (1000 mg/m² ημερησίως για 5 ημέρες). Η διάρκεια του θεραπευτικού κύκλου ήταν 3 εβδομάδες για το TCF σκέλος και 4 εβδομάδες για το CF σκέλος. Ο μέσος αριθμός των κύκλων που χορηγούνται ανά ασθενή ήταν 6 (με ένα εύρος από 1-16) για το TCF σκέλος συγκρινόμενο με το 4 (με εύρος από 1-12) για το CF σκέλος. Ο χρόνος για την εξέλιξη της νόσου (Time to progression (TTP)) ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο αξιολόγησης. Η μείωση του κινδύνου εξέλιξης ήταν 32,1% και συνδεόταν με ένα σημαντικά μεγαλύτερο TTP (p = 0,0004) προς όφελος του σκέλους TCF. Η συνολική επιβίωση ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη (p = 0,0201) για το σκέλος TCF με κίνδυνο μείωσης της θνησιμότητας 22,7%. Τα συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου

| Τελικό σημείο | TCF n = 221 | CF n = 224 |
|---|------------------------|----------------------|
| Μέσος TTP (μήνες) (95% CI) | 5,6 (4,86-5,91) | 3,7 (3,45-4,47) |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI) | 1,473 (1,189-1,825) | |
| *Τιμή p | 0,0004 | |
| Μέσος χρόνος επιβίωσης (μήνες) (95% CI) | 9,2 (8,38-10,58) | 8,6 (7,16-9,46) |
| Εκτίμηση 2 ετών (%) | 18,4 | 8,8 |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI) | 1,293 (1,041-1,606) | |
| *Τιμή p | 0,0201 | |
| Συνολικός ρυθμός απόκρισης (CR+PR) (%) | 36,7 | 25,4 |
| Τιμή p | 0,0106 | |
| Εξέλιξη της νόσου ως καλύτερη συνολικά απόκριση (%) | 16,7 | 25,9 |

*Δοκιμασία στρωματοποίησης log-rank

Η ανάλυση των υποομάδων όπως αυτές ορίστηκαν με βάση την ηλικία, το γένος και τη φυλή ήταν με συνέπεια προς όφελος του σκέλους TCF σε σύγκριση με το σκέλος CF.

Μία ενημερωμένη ανάλυση επιβίωσης που διενεργήθηκε με μέσο χρόνο παρακολούθησης τους 41,6 μήνες δεν έδειξε πλέον μία στατιστικά σημαντική διαφορά, αν και πάντα προς όφελος του TCF δοσολογικού σχήματος και έδειξε ότι το όφελος του TCF έναντι του CF παρατηρήθηκε ξεκάθαρα στο διάστημα επαλήθευσης μεταξύ 18 και 30 μηνών.

Η συνολική ποιότητα ζωής και τα αποτελέσματα κλινικού όφελους έδειξαν με συνέπεια βελτίωση προς όφελος του σκέλους TCF. Ασθενείς υπό αγωγή με TCF είχαν μεγαλύτερο χρόνο για το 5% της οριστικής επιδείνωσης της συνολικής κατάστασης της υγείας στο ερωτηματολόγιο QLQ-C30 (p = 0,0121) και μεγαλύτερο χρόνο για την οριστική επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης κατά Karnofsky (p = 0,0088) σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό αγωγή με CF.

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN) αξιολογήθηκε σε μία φάσης III, πολυκεντρική, ανοικτής αγωγής τυχαιοποιημένη μελέτη (TAX323). Σε αυτή τη μελέτη, 358 ασθενείς με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο SCCHN και κατάσταση απόδοσης κατά WHO 0 ή 1, τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα

δύο σκέλη της θεραπείας. Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν 75 mg/m² docetaxel (T), ακολουθούμενη από cisplatin (P) 75 mg/m² ακολουθούμενη από 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² την ημέρα ως μία συνεχή έγχυση για 5 ημέρες. Το σχήμα αυτό χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας σε περίπτωση παρατήρησης τουλάχιστον μίας ελάσσονος ανταπόκρισης ($\geq 25\%$ μείωση του διαστάτου μεγέθους του όγκου) μετά από 2 κύκλους θεραπείας. Κατά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων και ένα μέγιστο μεσοδιάστημα 7 εβδομάδων, οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν ακτινοθεραπεία (RT) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου για 7 εβδομάδες (TPF/RT). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της υπό σύγκριση ουσίας, έλαβαν cisplatin (P) 100 mg/m² ακολουθούμενη από 5-fluorouracil (F) 1.000 mg/m² την ημέρα για 5 ημέρες. Αυτό το σχήμα χορηγείται κάθε τρεις εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας σε περίπτωση παρατήρησης τουλάχιστον μίας ελάσσονος ανταπόκρισης ($\geq 25\%$ μείωση του διαστάτου μεγέθους του όγκου) έπειτα από 2 κύκλους θεραπείας. Κατά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων και ένα μέγιστο μεσοδιάστημα 7 εβδομάδων, οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν ακτινοθεραπεία (RT) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου για 7 εβδομάδες (PF/RT). Τοπικοπεριοχική θεραπεία με ακτινοβολία μεταδιδόταν είτε με ένα συμβατικό κλάσμα (1,8 Gy - 2,0 Gy άπαξ ημερησίως, 5 ημέρες την εβδομάδα για μία συνολική δόση 66 έως 70 Gy), είτε με επιταχυνόμενα/υπερκλασματοποιημένα σχήματα ακτινοθεραπείας (δισ ημερησίως, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 6 ωρών, 5 ημέρες την εβδομάδα). Για τα επιταχυνόμενα σχήματα υπήρχε σύσταση για μία συνολική δόση 70 Gy και για τα υπερκλασματοποιημένα σχήματα για μία συνολική δόση 74 Gy. Η χειρουργική εκτομή επιτρεπόταν έπειτα από τη χημειοθεραπεία, και πριν ή μετά την ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς στο σκέλος TPF έλαβαν αντιβιοτική προφυλακτική θεραπεία με ciprofloxacin 500 mg από του στόματος δις ημερησίως για 10 ημέρες, ξεκινώντας κατά την ημέρα 5 κάθε κύκλου, ή το ισοδύναμο αυτού. Το κύριο τελικό σημείο αξιολόγησης αυτής της μελέτης, η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS), ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στο σκέλος TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF, $p = 0,0042$ (διάμεση PFS: 11,4 μήνες έναντι 8,3 μηνών, αντίστοιχα) με έναν συνολικό διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 33,7 μηνών. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη υπέρ του σκέλους TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF (διάμεση OS: 18,6 μήνες έναντι 14,5 μηνών, αντίστοιχα) με μία μείωση κατά 28% του κινδύνου θνησιμότητας, $p = 0,0128$. Η αποτελεσματικότητα παρουσιάζεται στον πιο κάτω πίνακα.

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών με ανεγγείρητο τοπικά προχωρημένο SCCHN (Ανάλυση Πρόθεσης-Προς-Θεραπεία)

| Τελικό σημείο | Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177 | Cis + 5-FU n = 181 |
|--|---|-------------------------------|
| Διάμεση ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (μήνες) (95% CI) | 11,4 (10,1-14,0) | 8,3 (7,4-9,1) |
| Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (95% CI) | 0,70 (0,55-0,89) | |
| *Τιμή p | 0,0042 | |
| Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI) | 18,6 (15,7-24,0) | 14,5 (11,6-18,7) |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI) | 0,72 (0,56-0,93) | |
| **Τιμή p | 0,0128 | |
| Καλύτερη συνολική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία (%) (95% CI) | 67,8 (60,4-74,6) | 53,6 (46,0-61,0) |
| ***Τιμή p | 0,006 | |
| Καλύτερη συνολική ανταπόκριση στη θεραπεία της μελέτης [χημειοθεραπεία +/- ακτινοθεραπεία] (%) (95% CI) | 72,3 (65,1-78,8) | 58,6 (51,0-65,8) |
| ***Τιμή p | 0,006 | |

| | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία ± ακτινοθεραπεία (μήνες) (95% CI) | n = 128 15,7 (13,4-24,6) | n = 106 11,7 (10,2-17,4) |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI) | 0,72 (0,52-0,99) | |
| **Τιμή p | 0,0457 | |

Μία αναλογία κινδύνου μικρότερη του 1 ευνοεί το συνδυασμό docetaxel + cisplatin + 5-FU

*Μοντέλο Cox (προσαρμογή για πρωτοπαθή εστία όγκου, κλινικά στάδια T και N και φυσική κατάσταση σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ.)

**Δοκιμασία log-rank

***Δοκιμασία Chi-square

Παράμετροι ποιότητας ζωής

Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με TPF εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη επιδείνωση στη συνολική βαθμολογία υγείας σε σύγκριση με εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με PF (p = 0,01, με χρήση της κλίμακας EORTC QLQ-C30).

Παράμετροι κλινικού οφέλους

Η κλίμακα κατάστασης απόδοσης, για τις υποκλίμακες κεφαλής και τραχήλου (PSS-HN) που σχεδιάστηκαν για να μετρήσουν τη δυνατότητα κατανόησης του λόγου, την ικανότητα του ασθενούς να τρώει σε δημόσιο χώρο και την κανονικότητα της διατροφής, ευνοούσε σημαντικά το σκέλος TPF σε σύγκριση με το PF.

Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης κατά WHO ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στο σκέλος TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF. Η βαθμολογία της έντασης του άλγους βελτιώθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στις δύο ομάδες, υποδηλώνοντας επαρκή διαχείριση του άλγους.

- Εισαγωγή χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής ασθενών με τοπικά προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN) αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτής αγωγής, φάσης III μελέτη (TAX324). Σε αυτή τη μελέτη, 501 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο SCCHN και κατάσταση απόδοσης κατά WHO 0 ή 1, τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα δύο σκέλη της θεραπείας. Τον πληθυσμό της μελέτης αποτελούσαν ασθενείς με πρακτικά ανεγχείρητη νόσο, ασθενείς με μικρή πιθανότητα ίασης μέσω εγχείρησης και ασθενείς που στόχευαν σε διατήρηση του οργάνου. Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας απευθυνόταν μόνο στα τελικά σημεία επιβίωσης ενώ η επιτυχία προστασίας του οργάνου δεν είχε ανακύψει επίσημα. Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν 75 mg/m² docetaxel (T) με ενδοφλέβια έγχυση την 1η ημέρα ακολουθούμενη από cisplatin (P) 100 mg/m², χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg/m²/ημέρα 5-fluorouracil (F) από την 1η έως την 4η ημέρα. Τα σχήματα επαναλαμβάνονταν κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν χημειοακτινοθεραπεία (CRT) σύμφωνα με το πρωτόκολλο (TPF/CRT). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της υπό σύγκριση ουσίας, έλαβαν cisplatin (P) 100 mg/m² χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ώρες κατά την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg/m²/ημέρα 5-fluorouracil (F) από την 1η έως την 5η ημέρα. Τα σχήματα επαναλαμβάνονταν κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν CRT σύμφωνα με το πρωτόκολλο (PF/CRT).

Οι ασθενείς που ανήκαν και στα δύο σκέλη της θεραπείας επρόκειτο να λάβουν CRT για 7 εβδομάδες ακολουθούμενη από εισαγωγή χημειοθεραπείας με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων και όχι αργότερα από 8 εβδομάδες μετά από την έναρξη του τελευταίου κύκλου (22η – 56η ημέρα του τελευταίου κύκλου). Κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας χορηγείτο carboplatin (AUC 1,5) εβδομαδιαία με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας μίας ώρας για 7 δόσεις το μέγιστο. Η ακτινοβολία μεταδιδόταν με εξοπλισμό πολύ υψηλής τάσης, εφαρμόζοντας εφάπαξ ημερήσια κλασματοποίηση (2 Gy την ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα για 7 εβδομάδες, συνολικής δόσης 70-72 Gy). Η επέμβαση

στην αρχική θέση της νόσου ή/και του τραχήλου μπορούσε να ληφθεί υπόψη οποιαδήποτε στιγμή μετά από την ολοκλήρωση της CRT. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης που ανήκαν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν προληπτικά αντιβιοτικά. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας αυτής της μελέτης, η συνολική επιβίωση (OS) ήταν σημαντικά μακρύτερο (δοκιμασία log-rank, $p = 0,0058$) συγκρίνοντας το σχήμα με την docetaxel έναντι του PF (μέση OS: 70,6 έναντι 30,1 μήνες, αντίστοιχα), με μια μείωση κατά 30% του κινδύνου θνησιμότητας σε σύγκριση με το PF (αναλογία κινδύνου (HR) = 0,70, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) = 0,54-0,90) με συνολικό διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 41,9 μήνες. Το δευτερεύον τελικό σημείο, PFS, έδειξε μια μείωση κατά 29% του κινδύνου της εξέλιξης ή του θανάτου και βελτίωση 22 μηνών στη διάμεση PFS (35,5 μήνες για το σχήμα TPF και 13,1 για το PF). Αυτό ήταν επίσης στατιστικά σημαντικό με αναλογία κινδύνου 0,71, 95% CI 0,56-0,90, δοκιμασία log-rank, $p = 0,004$. Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα.

Αποτελεσματικότητα της docetaxel στη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών με τοπικά προχωρημένο SCCHN (Ανάλυση Πρόθεσης-Προς-Θεραπεία)

| Τελικό σημείο | Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255 | Cis + 5-FU n = 246 |
|---|---|-------------------------------|
| Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI) Αναλογία κινδύνου: (95% CI) *Τιμή p | 70,6 (49,0-NA) | 30,1 (20,9-51,5) |
| | 0,70 (0,54-0,90) 0,0058 | |
| Διάμεση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (μήνες) (95% CI) Αναλογία κινδύνου: (95% CI) **Τιμή p | 35,5 (19,3-NA) | 13,1 (10,6-20,2) |
| | 0,71 (0,56-0,90) 0,004 | |
| Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (CR + PR) στη χημειοθεραπεία (%) (95% CI) ***Τιμή p | 71,8 (65,8-77,2) | 64,2 (57,9-70,2) |
| | 0,070 | |
| Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (CR + PR) στη θεραπεία της μελέτης [χημειοθεραπεία +/- χημειοακτινοθεραπεία] (%) (95% CI) ***Τιμή p | 76,5 (70,8-81,5) | 71,5 (65,5-77,1) |
| | 0,209 | |

Μια αναλογία κινδύνου μικρότερη του 1 ευνοεί το συνδυασμό docetaxel + cisplatin + fluorouracil

*Μη προσαρμοσμένη δοκιμασία log-rank

**Μη προσαρμοσμένη δοκιμασία log-rank, χωρίς προσαρμογή για πολλαπλές συγκρίσεις

***Δοκιμασία Chi-square, χωρίς προσαρμογή για πολλαπλές συγκρίσεις

NA: Δεν εφαρμόζεται

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει άρει την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το TAXOTERE σε όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού για τον καρκίνο του μαστού, τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, τον καρκίνο του προστάτη, το γαστρικό καρκίνωμα και τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, εξαιρουμένου του λιγότερο διαφοροποιημένου ρινοφαρυγγικού καρκινώματος τύπου II και III (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φαρμακοκινητική της docetaxel έχει μελετηθεί σε ενήλικες καρκινοπαθείς μετά από χορήγηση 20-115 mg/m² κατά τη διάρκεια μελετών φάσης I. Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της docetaxel είναι ανεξάρτητα της δόσης και ακολουθούν ένα τριδιαμερισματικό φαρμακοκινητικό μοντέλο με χρόνους ημιζωής για τις φάσεις α, β και γ, 4 min, 36 min και 11,1 h, αντιστοίχως. Η βραδεία τελευταία φάση οφείλεται, εν μέρει, σε σχετικώς βραδεία εκροή της docetaxel από το περιφερικό διαμέρισμα.

Κατανομή

Μετά από τη χορήγηση δόσης 100 mg/m² με έγχυση μίας ώρας η μέση συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 3,7 μg/ml και η αντίστοιχη τιμή AUC 4,6 h.μg/ml. Οι μέσες τιμές για τη συνολική κάθαρση και τον όγκο κατανομής στη σταθεροποιημένη φάση (steady state) ήταν 21 l/h/m² και 113 l, αντιστοίχως. Η μεταβολή της συνολικής κάθαρσης, που οφείλεται σε ιδιοσυγκρασιακούς παράγοντες, ήταν περίπου 50%. Η docetaxel συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό μεγαλύτερο από 95%.

Αποβολή

Μια μελέτη με ¹⁴C-docetaxel διεξήχθη σε τρεις καρκινοπαθείς. Η docetaxel απομακρύνθηκε, σε επτά ημέρες, τόσο με τα ούρα όσο και με τα κόπρανα, μέσω οξειδωτικού μεταβολισμού της ομάδας του τριτοταγούς βουτυλεστέρα στο κυτόχρωμα P450. Η απέκκριση από τα ούρα και τα κόπρανα ήταν περίπου 6% και 75% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας αντιστοίχως. Σχεδόν 80% της ραδιενέργειας που ανακτάται στα κόπρανα απεκκρίνεται κατά τη διάρκεια του πρώτου 48ωρου με τη μορφή ενός κύριου και τριών δευτερευόντων ανενεργών μεταβολιτών καθώς και σε πολύ μικρές ποσότητες αμετάβλητου φαρμακευτικού προϊόντος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμών διεξήχθη με τη docetaxel σε 577 ασθενείς. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που υπολογίστηκαν με βάση το μοντέλο πλησίαζαν πολύ εκείνες που υπολογίστηκαν από τις μελέτες της φάσης I. Η φαρμακοκινητική της docetaxel δεν επηρεάστηκε από την ηλικία ή το φύλο του ασθενούς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε έναν μικρό αριθμό ασθενών (n = 23) τα δεδομένα των κλινικών εξετάσεων υποδηλώνουν μία ήπια ηπατική δυσλειτουργία (τιμές ALT, AST 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα σε συνδυασμό με τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα). Η ολική κάθαρση ήταν κατά μέσο όρο 27% χαμηλότερη (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατακράτηση υγρών

Η κάθαρση της docetaxel δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με μικρή ή μέτρια κατακράτηση υγρών και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή κατακράτηση υγρών.

Συνδυασμένη θεραπεία

Doxorubicin

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό, η docetaxel δεν επηρεάζει την κάθαρση της doxorubicin και τα επίπεδα της doxorubicinol (μεταβολίτης της doxorubicin) στο πλάσμα. Οι φαρμακοκινητικές της docetaxel, της doxorubicin και της κυκλοφωσφαμίδης δεν επηρεάζονται από τη συγχορήγησή τους.

Capecitabine

Μελέτη φάσης I με αντικείμενο την αξιολόγηση της επίδρασης της capecitabine στη φαρμακοκινητική της docetaxel και αντίστροφα, δεν έδειξε καμία επίδραση της capecitabine στη φαρμακοκινητική της docetaxel (C_{max} και AUC) και καμία επίδραση της docetaxel στη φαρμακοκινητική ενός από τους μεταβολίτες που σχετίζονται με την capecitabine, του 5'-DFUR.

Cisplatin

Η κάθαρση της docetaxel κατά τη θεραπεία συνδυασμού με cisplatin ή carboplatin ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε με μονοθεραπεία. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της cisplatin που χορηγήθηκε αμέσως μετά την έγχυση docetaxel είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε με cisplatin ως μονοθεραπεία.

Cisplatin και 5-fluorouracil

Η χορήγηση συνδυασμού docetaxel, cisplatin και 5-fluorouracil σε 12 ασθενείς με συμπαγείς όγκους δεν είχε επίδραση στην φαρμακοκινητική του κάθε φαρμακευτικού προϊόντος ξεχωριστά.

Πρεδνιζόνη και δεξαμεθαζόνη

Η επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel μελετήθηκε σε 42 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε με την πρότυπη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή δεξαμεθαζόνης.

Πρεδνιζόνη

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η καρκινογόνος δράση της docetaxel δεν έχει μελετηθεί.

Έχει δειχθεί ότι η docetaxel προκαλεί μεταλλάξεις στην *in vitro* δοκιμασία μικροπυρηνικών και χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε κύτταρα CHO-K1 και στην *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία στο μυ. Εντούτοις, δεν προκάλεσε μεταλλάξεις στη δοκιμασία Ames ή στη δοκιμασία CHO/HGPRT γονιδιακής μετάλλαξης. Τα αποτελέσματα αυτά είναι συμβατά με τη φαρμακολογική δράση της docetaxel.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους όρχεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε τρωκτικά αποδεικνύουν ότι η docetaxel μπορεί να βλάψει την ανδρική γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολυσορβικό 80
Αιθανόλη άνυδρη
Κιτρικό οξύ

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο που δεν έχει ανοιχτεί
3 χρόνια

Μετά από το άνοιγμα του φιαλιδίου

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία χρήση και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμά του. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες διατήρησης του υπό χρήση προϊόντος είναι ευθύνη του χρήστη.

Μετά από την προσθήκη στο σάκο έγχυσης

Από μικροβιολογική άποψη η ανασύσταση/αραίωση πρέπει να γίνεται σε ελεγχόμενες και άσηπτες συνθήκες και το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί

αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Μετά την προσθήκη στο σάκο έγχυσης σύμφωνα με τις οδηγίες, το διάλυμα έγχυσης της docetaxel είναι σταθερό για 6 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 6 ωρών (συμπεριλαμβανομένης της μίας ώρας χορήγησης της ενδοφλέβιας έγχυσης).

Επιπλέον, η φυσική και χημική σταθερότητα κατά τη χρήση του διαλύματος έγχυσης όταν αυτό έχει προετοιμαστεί σύμφωνα με τις οδηγίες έχει καταδειχτεί σε σάκους χωρίς PVC για διάστημα μέχρι 48 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεταξύ 2 και 8°C.

Το διάλυμα έγχυσης docetaxel είναι υπερκορεσμένο, επομένως μπορεί να κρυσταλλωθεί με το πέρασμα του χρόνου. Εάν εμφανιστούν κρύσταλλοι, το διάλυμα δεν πρέπει πλέον να χρησιμοποιηθεί και πρέπει να απορριφθεί.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του διαλυθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαυγές γυάλινο (τύπου I) φιαλίδιο των 15 ml με μπλε πώμα ασφάλειας από αλουμίνιο και μπλε πλαστικό αποσπώμενο πώμα που περιέχει 8 ml πυκνού σκευάσματος.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το TAXOTERE είναι αντινεοπλασματικός παράγοντας και, όπως συμβαίνει και με άλλες δυνητικά τοξικές ενώσεις, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χρήση και την προετοιμασία των διαλυμάτων TAXOTERE. Συνιστάται η χρήση γαντιών.

Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα ή το διάλυμα έγχυσης TAXOTERE έρθουν σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως και επιμελώς με σαπούνι και νερό την περιοχή. Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα ή το διάλυμα έγχυσης TAXOTERE έρθουν σε επαφή με τους βλεννογόνους πλυθείτε αμέσως και επιμελώς με νερό.

Προετοιμασία για την ενδοφλέβια χορήγηση

Προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης

ΜΗΝ χρησιμοποιείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα της docetaxel που αποτελούνται από 2 φιαλίδια (πυκνό διάλυμα και διαλύτης) με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν (TAXOTERE 160 mg/8 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, το οποίο περιέχει μόνο 1 φιαλίδιο).

Το TAXOTERE 160 mg/8 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ΔΕΝ χρειάζεται προηγούμενη αραιώση με διαλύτη και είναι έτοιμο για προσθήκη στο διάλυμα έγχυσης.

Κάθε φιαλίδιο είναι για μία χρήση και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Εάν τα φιαλίδια φυλάσσονται σε ψυγείο, αφήστε τον απαιτούμενο αριθμό κουτιών του πυκνού διαλύματος TAXOTERE για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C για 5 λεπτά πριν από τη χρήση.

Μπορεί να χρειάζονται περισσότερα από ένα φιαλίδια του πυκνού διαλύματος TAXOTERE για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση προκειμένου να ληφθεί η απαιτούμενη δόση για τον ασθενή. Αφαιρέστε με άσηπτο τρόπο την απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος TAXOTERE για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση με τη χρήση μιας βαθμονομημένης σύριγγας με προσαρμοσμένη μια βελόνα 21G.

Στο φιαλίδιο του TAXOTERE 160 mg/8 ml η συγκέντρωση της docetaxel είναι 20 mg/ml.

Ο απαιτούμενος όγκος του πυκνού διαλύματος TAXOTERE για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να ενίεται μέσω μιας ένεσης (εφάπαξ) σε ένα σάκο ή σε μία φιάλη έγχυσης περιεκτικότητας 250 ml που περιέχει είτε 5% διάλυμα γλυκόζης είτε 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα γλωριούχου νατρίου.

Εάν απαιτείται δόση μεγαλύτερη από 190 mg docetaxel, χρησιμοποιήστε ένα μέσο έγχυσης μεγαλύτερου όγκου προκειμένου η συγκέντρωση της docetaxel να μην υπερβεί τα 0,74 mg/ml.

Αναμίξτε με το χέρι το περιεχόμενο του σάκου ή της φιάλης έγχυσης εφαρμόζοντας περιστροφικές κινήσεις.

Το διάλυμα στο σάκο έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 6 ωρών σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C, περιλαμβανομένης της μίας ώρας που διαρκεί η έγχυση στον ασθενή.

Όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα που χορηγούνται παρεντερικώς, το TAXOTERE διάλυμα για έγχυση πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση, ενώ διαλύματα που έχουν καθιζήσει θα πρέπει να απορρίπτονται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Mature IP, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/95/002/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Νοεμβρίου 1995

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Νοεμβρίου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Γερμανία

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Ουγγαρία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει PSUR για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα κατατεθεί έως τις 31 Οκτωβρίου 2019.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ/ΤΑΧΟΤΕΡΕ 20 mg/0,5 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TΑΧΟΤΕΡΕ 20 mg/0,5 ml πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
docetaxel

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο ΤΑΧΟΤΕΡΕ 20 mg/0,5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
20 mg docetaxel σε 0,5 ml πολυσορβικό 80 (40 mg/ml)
Πλήρωση: 24,4 mg/0,61 ml

1 φιαλίδιο διαλύτη για το ΤΑΧΟΤΕΡΕ
13% (w/w) αιθανόλη 95% σε ύδωρ για ενέσιμα
Πλήρωση: 1,98 ml

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Φιαλίδιο ΤΑΧΟΤΕΡΕ: πολυσορβικό 80

Φιαλίδιο διαλύτη: αιθανόλη 95% (ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για επιπλέον πληροφορίες),
ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κάθε συσκευασία κυψέλης ΤΑΧΟΤΕΡΕ 20 mg/0,5 ml πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει:

- ένα φιαλίδιο μιας δόσης με πυκνό διάλυμα,
- ένα φιαλίδιο μιας δόσης με διαλύτη

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΠΡΟΣΟΧΗ: Απαιτείται αραίωση με όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου του διαλύτη. Ανατρέξτε στο συνοδευτικό οδηγό προετοιμασίας.

Ενδοφλέβια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ

Να χορηγείται υπό την παρακολούθηση ιατρού έμπειρου στη χρήση κυτταροτοξικών παραγόντων.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C ή μικρότερη των 2°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Φιαλίδια μιας χρήσης – απορρίψτε με τον κατάλληλο τρόπο τα υλικά που δεν χρησιμοποιήθηκαν.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Mature IP, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/95/002/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΠΥΚΝΟ ΔΙΑΛΥΜΑ και ΔΙΑΛΥΤΗΣ/ΤΑΧΟΤΕΡΕ 20 mg/0,5 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΤΑΧΟΤΕΡΕ 20 mg/0,5 ml πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
docetaxel

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Mature IP

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΤΑΧΟΤΕΡΕ πυκνό διάλυμα

ΔΙΑΛΥΤΗΣ για το ΤΑΧΟΤΕΡΕ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ/ΤΑΧΟΤΕΡΕ 20 mg/0,5 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΤΑΧΟΤΕΡΕ 20 mg/0,5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
docetaxel
ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,5 ml (Όγκος πλήρωσης 0,61 ml)

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ/ΔΙΑΛΥΤΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΤΑΧΟΤΕΡΕ 20 mg/0,5 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΔΙΑΛΥΤΗΣ για το ΤΑΧΟΤΕΡΕ 20 mg/0,5 ml

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

13% (w/w) αιθανόλης 95% σε ύδωρ για ενέσιμα (ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για επιπλέον πληροφορίες)

1,5 ml (Όγκος πλήρωσης 1,98 ml)

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ/ΤΑΧΟΤΕΡΕ 80 mg/2 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TAXOTERE 80 mg/2 ml πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
docetaxel

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο TAXOTERE 80 mg/2 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
80 mg docetaxel σε 2 ml πολυσορβικό 80 (40 mg/ml)
Πλήρωση: 94,4 mg/2,36 ml

1 φιαλίδιο διαλύτη για το TAXOTERE
13% (w/w) αιθανόλη 95% σε ύδωρ για ενέσιμα
Πλήρωση: 7,33 ml

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Φιαλίδιο TAXOTERE: πολυσορβικό 80
Φιαλίδιο διαλύτη: αιθανόλη 95% (ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για επιπλέον πληροφορίες),
ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κάθε συσκευασία κυψέλης TAXOTERE 80 mg/2 ml πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει:

- ένα φιαλίδιο μιας δόσης με πυκνό διάλυμα,
- ένα φιαλίδιο μιας δόσης με διαλύτη.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΠΡΟΣΟΧΗ: Απαιτείται αραίωση με όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου του διαλύτη. Ανατρέξτε στο συνοδευτικό οδηγό προετοιμασίας.

Ενδοφλέβια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ

Να χορηγείται υπό την παρακολούθηση ιατρού έμπειρου στη χρήση κυτταροτοξικών παραγόντων.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C ή μικρότερη των 2°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Φιαλίδια μιας χρήσης – απορρίψτε με τον κατάλληλο τρόπο τα υλικά που δεν χρησιμοποιήθηκαν.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Mature IP, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/95/002/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΠΥΚΝΟ ΔΙΑΛΥΜΑ και ΔΙΑΛΥΤΗΣ/ΤΑΧΟΤΕΡΕ 80 mg/2 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TΑΧΟΤΕΡΕ 80 mg/2 ml πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
docetaxel

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Mature IP

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

TΑΧΟΤΕΡΕ πυκνό διάλυμα

ΔΙΑΛΥΤΗΣ για το TΑΧΟΤΕΡΕ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ/ΤΑΧΟΤΕΡΕ 80 mg/2 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΤΑΧΟΤΕΡΕ 80 mg/2 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
docetaxel
ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

2 ml (Όγκος πλήρωσης 2,36 ml)

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ/ΔΙΑΛΥΤΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΤΑΧΟΤΕΡΕ 80 mg/2 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΔΙΑΛΥΤΗΣ για το ΤΑΧΟΤΕΡΕ 80 mg/2 ml

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

13% (w/w) αιθανόλης 95% σε ύδωρ για ενέσιμα (ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για επιπλέον πληροφορίες)
6 ml (Όγκος πλήρωσης 7,33 ml)

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ / ΤΑΧΟΤΕΡΕ 20 mg/1 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΤΑΧΟΤΕΡΕ 20 mg/1 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση docetaxel

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg docetaxel ως τριένυδρο άλας.

Ένα φιαλίδιο του 1 ml με πυκνό διάλυμα περιέχει 20 mg docetaxel.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: πολυσορβικό 80, αιθανόλη άνυδρη (ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για επιπλέον πληροφορίες) και κιτρικό οξύ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Έτοιμο για προσθήκη στο διάλυμα έγχυσης.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Αφαιρέστε την απαιτούμενη ποσότητα αυτού του πυκνού διαλύματος docetaxel (20 mg/ml) από το φιαλίδιο και προσθέστε την αμέσως στο διάλυμα έγχυσης. Ανατρέξτε στο συνοδευτικό οδηγό προετοιμασίας.

Φιαλίδιο μίας χρήσης.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Ενδοφλέβια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ

Να χορηγείται υπό την παρακολούθηση ιατρού έμπειρου στη χρήση κυτταροτοξικών παραγόντων.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

Διάρκεια ζωής του σάκου έγχυσης: Βλέπε στο φύλλο οδηγιών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε με τον κατάλληλο τρόπο τα αχρησιμοποίητα υλικά σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Mature IP
54 rue La Boétie
75008 Paris
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/95/002/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ / ΤΑΧΟΤΕΡΕ 20 mg/1 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΤΑΧΟΤΕΡΕ 20 mg/1 ml στείρο πυκνό διάλυμα
docetaxel
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Περιέχει άνυδρη αιθανόλη (βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης)

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ / ΤΑΧΟΤΕΡΕ 80 mg/4 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΤΑΧΟΤΕΡΕ 80 mg/4 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση docetaxel

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg docetaxel ως τριένυδρο άλας.

Ένα φιαλίδιο των 4 ml με πυκνό διάλυμα περιέχει 80 mg docetaxel.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: πολυσορβικό 80, αιθανόλη άνυδρη (ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για επιπλέον πληροφορίες) και κιτρικό οξύ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Έτοιμο για προσθήκη στο διάλυμα έγχυσης.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Αφαιρέστε την απαιτούμενη ποσότητα αυτού του πυκνού διαλύματος docetaxel (20 mg/ml) από το φιαλίδιο και προσθέστε την αμέσως στο διάλυμα έγχυσης. Ανατρέξτε στο συνοδευτικό οδηγό προετοιμασίας.

Φιαλίδιο μίας χρήσης.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Ενδοφλέβια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ

Να χορηγείται υπό την παρακολούθηση ιατρού έμπειρου στη χρήση κυτταροτοξικών παραγόντων.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

Διάρκεια ζωής του σάκου έγχυσης: Βλέπε στο φύλλο οδηγιών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε με τον κατάλληλο τρόπο τα αχρησιμοποίητα υλικά σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Mature IP
54 rue La Boétie
75008 Paris
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/95/002/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ / ΤΑΧΟΤΕΡΕ 80 mg/4 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΤΑΧΟΤΕΡΕ 80 mg/4 ml στείρο πυκνό διάλυμα
docetaxel
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Περιέχει άνυδρη αιθανόλη (βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης)

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ / ΤΑΧΟΤΕΡΕ 160 mg/8 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΤΑΧΟΤΕΡΕ 160 mg/8 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση docetaxel

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg docetaxel ως τριένυδρο άλας.

Ένα φιαλίδιο των 8 ml με πυκνό διάλυμα περιέχει 160 mg docetaxel.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: πολυσορβικό 80, αιθανόλη άνυδρη (ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για επιπλέον πληροφορίες) και κιτρικό οξύ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Έτοιμο για προσθήκη στο διάλυμα έγχυσης.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Αφαιρέστε την απαιτούμενη ποσότητα αυτού του πυκνού διαλύματος docetaxel (20 mg/ml) από το φιαλίδιο και προσθέστε την αμέσως στο διάλυμα έγχυσης. Ανατρέξτε στο συνοδευτικό οδηγό προετοιμασίας.

Φιαλίδιο μίας χρήσης.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Ενδοφλέβια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ

Να χορηγείται υπό την παρακολούθηση ιατρού έμπειρου στη χρήση κυτταροτοξικών παραγόντων.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

Διάρκεια ζωής του σάκου έγχυσης: Βλέπε στο φύλλο οδηγιών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε με τον κατάλληλο τρόπο τα αχρησιμοποίητα υλικά σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Mature IP
54 rue La Boétie
75008 Paris
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/95/002/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ / ΤΑΧΟΤΕΡΕ 160 mg/8 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΤΑΧΟΤΕΡΕ 160 mg/8 ml στείρο πυκνό διάλυμα
docetaxel
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Περιέχει άνυδρη αιθανόλη (βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης)

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή
TAXOTERE 20 mg/0,5 ml πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
docetaxel

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το TAXOTERE και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το TAXOTERE
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το TAXOTERE
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το TAXOTERE
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το TAXOTERE και ποια είναι η χρήση του

Το όνομα αυτού του φαρμάκου είναι TAXOTERE. Η κοινόχρηστη ονομασία του είναι docetaxel. Η docetaxel είναι μία ουσία που παράγεται από τις βελόνες των ελάτων. Η docetaxel ανήκει στην ομάδα των αντικαρκινικών φαρμάκων που ονομάζονται ταξοειδή.

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το TAXOTERE για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, συγκεκριμένες μορφές του καρκίνου του πνεύμονα (μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα), του καρκίνου του προστάτη, του καρκίνου του στομάχου ή του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου:

- Για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού, το TAXOTERE μπορεί να χορηγηθεί είτε μόνο ή σε συνδυασμό με doxorubicin ή trastuzumab ή capecitabine.
- Για τη θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού με ή χωρίς προσβολή των λεμφαδένων, το TAXOTERE μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, το TAXOTERE μπορεί να χορηγηθεί είτε μόνο ή σε συνδυασμό με cisplatin.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη, το TAXOTERE χορηγείται σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη.
- Για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του στομάχου, το TAXOTERE χορηγείται σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, το TAXOTERE χορηγείται σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το TAXOTERE

Δεν πρέπει να σας χορηγείται το TAXOTERE

- εάν είστε αλλεργικός (έχετε υπερευαισθησία) στη docetaxel ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του TAXOTERE (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας είναι πολύ χαμηλός.
- εάν έχετε μία σοβαρή ασθένεια του ήπατος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν από κάθε αγωγή με TAXOTERE πρέπει να κάνετε αιματολογικές εξετάσεις, για να διαπιστωθεί αν έχετε επαρκή αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και ικανοποιητική ηπατική λειτουργία, ώστε να είναι

δυνατή η χορήγηση του TAXOTERE. Σε περίπτωση διαταραχών των λευκών αιμοσφαιρίων, μπορεί να σας παρουσιαστεί σχετιζόμενος πυρετός ή λοιμώξεις.

Ενημερώστε το γιατρό σας, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο αμέσως εάν έχετε κοιλιακό πόνο ή ευαισθησία, διάρροια, αιμορραγία του ορθού, αίμα στα κόπρανα ή πυρετό. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι τα πρώτα σημεία μιας σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας, η οποία θα μπορούσε να αποβεί μοιραία. Ο γιατρός σας θα πρέπει να τα αντιμετωπίσει άμεσα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας εάν έχετε προβλήματα με την όρασή σας. Σε περίπτωση προβλημάτων όρασης, ειδικότερα θαμπή όραση, θα πρέπει αμέσως να εξεταστούν τα μάτια και η όρασή σας.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε καρδιακά προβλήματα.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε εμφανίσει αλλεργική αντίδραση σε προηγούμενη θεραπεία με πακλιταξέλη.

Εάν αναπτυχθούν οξεία ή επιδεινούμενα προβλήματα επί των πνευμόνων σας (πυρετός, ταχύπνοια ή βήχας), παρακαλείσθε να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σταματήσει αμέσως τη θεραπεία.

Θα σας ζητηθεί να λάβετε προηγουμένως φαρμακευτική αγωγή αποτελούμενη από κάποιο κορτικοστεροειδές, χορηγούμενο από το στόμα, όπως είναι η δεξαμεθαζόνη, μία ημέρα πριν από τη χορήγηση του TAXOTERE και να συνεχίσετε τη λήψη του για μία ή δύο ημέρες μετά από αυτήν, με σκοπό να ελαχιστοποιηθούν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν μετά την έγχυση του TAXOTERE, ιδιαίτερα αλλεργικές αντιδράσεις και κατακράτηση υγρών [πρήξιμο στα χέρια, γάμπες, πόδια ή αύξηση βάρους].

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να σας δοθούν άλλα φάρμακα για να διατηρηθεί ο αριθμός των κυττάρων του αίματός σας.

Σοβαρά δερματικά προβλήματα όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN), Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) έχουν αναφερθεί με TAXOTERE:

- Τα συμπτώματα SJS/TEN ενδέχεται να περιλαμβάνουν φουσκάλες, απολέπιση ή αιμορραγία σε οποιοδήποτε μέρος του δέρματός σας (συμπεριλαμβανομένων των χειλιών, των ματιών, του στόματος, της μύτης, των γεννητικών οργάνων, των χεριών ή των ποδιών) με ή χωρίς εξάνθημα. Μπορείτε επίσης να έχετε ταυτόχρονα συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, όπως πυρετός, ρίγη ή μυϊκούς πόνους.
- Τα συμπτώματα AGEP μπορεί να περιλαμβάνουν ένα ερυθρό, φολιδωτό γενικευμένο εξάνθημα με εξογκώματα κάτω από το διογκωμένο δέρμα (συμπεριλαμβανομένων των πτυχών του δέρματος, του κορμού και των άνω άκρων) και φυσαλίδες που συνοδεύονται από πυρετό.

Εάν εμφανίσετε σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ή κάποια από τις παραπάνω αντιδράσεις, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό ή τον επαγγελματία υγείας σας.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε νεφρικά προβλήματα ή υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα σας πριν από την έναρξη του TAXOTERE.

Το TAXOTERE περιέχει οινόπνευμα. Συζητήστε με το γιατρό σας εάν υποφέρετε από εξάρτηση από τα οινόπνευματώδη, επιληψία ή ηπατική δυσλειτουργία. Ανατρέξτε επίσης παρακάτω, στην παράγραφο «Το TAXOTERE περιέχει αιθανόλη (οινόπνευμα)».

Άλλα φάρμακα και TAXOTERE

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Αυτό οφείλεται στο ότι το TAXOTERE ή το άλλο φάρμακο μπορεί να μην δράσουν όπως αναμένεται και είναι πιο πιθανό να παρουσιάσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια.

Η ποσότητα του οινόπνευματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει τη δράση άλλων φαρμάκων.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Το TAXOTERE ΔΕΝ πρέπει να χορηγείται στην περίπτωση που είστε έγκυος εκτός εάν συστηθεί σαφώς από το γιατρό σας.

Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο και πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, γιατί το TAXOTERE μπορεί να είναι επιβλαβές για το έμβρυο. Εάν διαπιστώσετε ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας είστε έγκυος πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TAXOTERE.

Σε άνδρες που λαμβάνουν TAXOTERE συστήνεται να μην αποκτήσουν παιδιά κατά τη διάρκεια και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία και να συμβουλευτούν σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος πριν τη θεραπεία, γιατί η docetaxel μπορεί να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η ποσότητα του οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Μπορεί να παρατηρήσετε ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού του φαρμάκου που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε, να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή να χειρίζεστε μηχανές (βλ. παράγραφο 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα πριν συζητήσετε με το γιατρό σας, το νοσηλευτή ή τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου σας.

Το TAXOTERE περιέχει αιθανόλη (οινόπνευμα)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 13% (w/w) αιθανόλη 95% v/v (οινόπνευμα), δηλαδή έως και 252 mg αιθανόλη 95% v/v ανά φιαλίδιο διαλύτη, το οποίο ισοδυναμεί με 6 ml μπύρας ή 2,6 ml κρασιού.

Βλαβερό για εκείνα τα άτομα που πάσχουν από αλκοολισμό.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως είναι οι ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

Η ποσότητα οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να έχει επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (το τμήμα του νευρικού συστήματος που περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό).

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το TAXOTERE

Το TAXOTERE θα σας χορηγηθεί από έναν επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης.

Συνήθης δοσολογία

Η δόση ρυθμίζεται ανάλογα με το σωματικό βάρος σας και τη γενική σας κατάσταση. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει την επιφάνεια του σώματός σας σε τετραγωνικά μέτρα (m²) και θα καθορίσει τη δόση που πρέπει να λάβετε.

Οδός και τρόπος χορήγησης

Το TAXOTERE θα σας χορηγηθεί με έγχυση σε μία από τις φλέβες σας (ενδοφλέβια χρήση). Η έγχυση θα διαρκέσει περίπου μία ώρα και θα πραγματοποιηθεί στο νοσοκομείο.

Συχνότητα χορήγησης

Συνήθως μπορείτε να λαμβάνετε το φάρμακο κάθε 3 εβδομάδες.

Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση και τη συχνότητα χορήγησης με βάση τις αιματολογικές εξετάσεις, τη γενική σας κατάσταση και την ανταπόκρισή σας στο TAXOTERE. Ιδιαίτερα,

ενημερώστε το γιατρό σας σε περίπτωση διάρροιας, πληγών στο στόμα, αίσθημα αιμοδίας ή μούδιασματος, πυρετού και δείξτε του τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων σας. Αυτές οι πληροφορίες θα τον βοηθήσουν να αποφασίσει εάν χρειάζεται μείωση της δόσης. Εάν έχετε οποιαδήποτε άλλη ερώτηση σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός σας θα τις συζητήσει μαζί σας και θα σας εξηγήσει τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας σας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις του TAXOTERE μόνο είναι: μείωση του αριθμού των ερυθρών ή λευκών αιμοσφαιρίων, αλωπεκία, ναυτία, έμετος, πληγές στο στόμα, διάρροια και κόπωση.

Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του TAXOTERE μπορεί να αυξηθεί όταν το TAXOTERE χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης στο νοσοκομείο μπορεί να εμφανισθούν οι παρακάτω αλλεργικές αντιδράσεις (μπορεί να παρουσιαστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- έξαψη, δερματικές αντιδράσεις, κνησμός
- σφίξιμο στο στέρνο, δύσπνοια
- πυρετός ή ρίγη
- πόνος στην πλάτη
- χαμηλή πίεση

Περισσότερο σοβαρές αντιδράσεις πιθανόν να συμβούν.

Εάν είχατε αλλεργική αντίδραση στην πακλιταξέλη, ενδέχεται επίσης να εμφανίσετε αλλεργική αντίδραση στη δοσεταξέλη, η οποία μπορεί να είναι βαρύτερης μορφής.

Το νοσοκομειακό προσωπικό θα παρακολουθεί την πορεία σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ενημερώστε τους αμέσως μόλις αισθανθείτε κάποια από αυτές τις αντιδράσεις.

Μεταξύ των εγχύσεων TAXOTERE μπορεί να συμβούν τα ακόλουθα και η συχνότητα μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τους συνδυασμούς των φαρμάκων που χορηγούνται:

Πολύ συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- λοιμώξεις, ελάττωση του αριθμού των ερυθρών (αναιμία) ή των λευκών αιμοσφαιρίων (που είναι σημαντικά στην εξουδετέρωση των λοιμώξεων) και των αιμοπεταλίων
- πυρετός: εάν παρουσιαστεί πυρετός, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως
- αλλεργικές αντιδράσεις όπως περιγράφονται παραπάνω
- απώλεια όρεξης (ανορεξία)
- αϋπνία
- αίσθημα αιμοδίας ή μούδιασμα ή πόνο στις αρθρώσεις ή στους μύες
- πονοκέφαλος
- αλλαγή της αίσθησης της γεύσης
- φλεγμονή των ματιών ή δακρύρροια
- πρήξιμο που προκαλείται από ελαττωματική λεμφική παροχέτευση
- δύσπνοια
- αύξηση ρινικών εκκρίσεων, φλεγμονή του φάρυγγα και της μύτης, βήχας
- αιμορραγία από τη μύτη
- πληγές στο στόμα
- στομαχικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης ναυτίας, εμέτου και διάρροιας, δυσκοιλιότητα
- πόνος στην κοιλιά

- δυσπεψία
- απώλεια τριχών: στις περισσότερες περιπτώσεις η φυσιολογική ανάπτυξη της τριχοφυΐας επανέρχεται. Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί μόνιμη απώλεια μαλλιών (συχνότητα μη γνωστή).
- ερυθρότητα και πρήξιμο των παλαμών των χεριών σας ή των πελμάτων των ποδιών σας, που μπορεί να προκαλέσει το ξεφλούδισμα του δέρματός σας (αυτό μπορεί επίσης να συμβεί στα χέρια, στο πρόσωπο ή στο σώμα)
- αλλαγή στο χρώμα των νυχιών σας, τα οποία μετά μπορεί να αποκολληθούν
- αίσθημα κόπωσης και πόνου στους μύες, πόνος στην πλάτη ή στα οστά
- αλλαγή ή απουσία εμμήνου ρύσης
- πρήξιμο στα χέρια, γάμπες, πόδια
- κόπωση ή συμπτώματα που μοιάζουν με της γρίπης
- αύξηση ή απώλεια βάρους
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους):

- καντιντίαση του στόματος
- αφυδάτωση
- ζάλη
- διαταραχή της ακοής
- μείωση της πίεσης του αίματος, αρρυθμία ή ταχυκαρδία
- καρδιακή ανεπάρκεια
- οισοφαγίτιδα
- ξηροστομία
- δυσκολία ή πόνος στην κατάποση
- αιμορραγία
- αύξηση των ηπατικών ενζύμων (επομένως απαιτούνται τακτικοί αιματολογικοί έλεγχοι)
- αυξήσεις των επιπέδων σακχάρου στο αίμα (διαβήτη)
- μείωση του καλίου, του ασβεστίου ή/και του φωσφόρου στο αίμα σας.

Όχι συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους):

- λιποθυμία
- στη θέση ένεσης, δερματικές αντιδράσεις, φλεβίτιδα (φλεβική φλεγμονή) ή πρήξιμο.
- θρόμβοι αίματος
- μπορεί να εμφανιστεί οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (τύποι καρκίνου του αίματος) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με docetaxel μαζί με ορισμένες άλλες αντικαρκινικές θεραπείες.

Σπάνιες (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- φλεγμονή του παχέος εντέρου, λεπτού εντέρου, που μπορεί να αποβεί μοιραία (συχνότητα μη γνωστή), διάτρηση του εντέρου

Συχνότητα μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- διάμεση πνευμονοπάθεια (φλεγμονή των πνευμόνων που προκαλεί βήχα και δυσκολία στην αναπνοή. Φλεγμονή των πνευμόνων μπορεί επίσης να αναπτυχθεί όταν η αγωγή με docetaxel χορηγείται μαζί με ακτινοθεραπεία).
- πνευμονία (λοίμωξη των πνευμόνων)
- πνευμονική ίνωση (ουλοποίηση και πάχυνση των πνευμόνων με ταχύπνοια)
- θαμπή όραση λόγω διόγκωσης του αμφιβληστροειδούς εντός του ματιού (κυστεοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας)
- μείωση του νατρίου, ή/και μαγνησίου στο αίμα σας (διαταραχές της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών)
- κοιλιακή αρρυθμία ή κοιλιακή ταχυκαρδία (εκδηλώνεται ως ακανόνιστος και/ή γρήγορος καρδιακός παλμός, έντονη δύσπνοια, ζάλη και/ή λιποθυμία). Μερικά από αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι σοβαρά. Αν συμβεί αυτό, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας

- αντιδράσεις στη θέση ένεσης σε σημείο προηγούμενης αντίδρασης.
- μη-Hodgkin λέμφωμα (καρκίνος που προσβάλλει το ανοσοποιητικό σύστημα) και άλλοι καρκίνοι μπορεί να παρουσιαστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με docetaxel μαζί με ορισμένες άλλες αντικαρκινικές θεραπείες.
- Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) (φλύκταινες, απολέπιση ή αιμορραγία σε οποιοδήποτε μέρος του δέρματός σας (συμπεριλαμβανομένων των χειλιών, των οφθαλμών, του στόματος, της μύτης, των γεννητικών οργάνων, των χεριών ή των ποδιών) με ή χωρίς εξάνθημα. Μπορεί να έχετε ταυτόχρονα συμπτώματα παρόμοια με τη γρίπη, όπως πυρετό, ρίγη ή πόνο στους μύς.)
- Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) (ερυθρό, φολιδωτό γενικευμένο εξάνθημα με εξογκώματα κάτω από το διογκωμένο δέρμα (συμπεριλαμβανομένων των πτυχών του δέρματος, του κορμού και των άνω άκρων) και φυσαλίδες που συνοδεύονται από πυρετό.)
- Το σύνδρομο λύσης όγκου είναι μια σοβαρή κατάσταση που αποκαλύπτεται από μεταβολές στις αιματολογικές εξετάσεις όπως αυξημένο επίπεδο ουρικού οξέος, καλίου, φωσφόρου και μειωμένο επίπεδο ασβεστίου και καταλήγει σε συμπτώματα όπως επιληπτικές κρίσεις, νεφρική ανεπάρκεια (μειωμένη ποσότητα ούρων ή υπέρχρωση των ούρων) και διαταραχή του καρδιακού ρυθμού. Εάν συμβεί αυτό, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.
- Μυοσίτιδα (φλεγμονή των μυών - αύξηση της θερμοκρασίας, ερυθρότητα και οίδημα - που προκαλεί μυϊκό πόνο και αδυναμία).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το TAXOTERE

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στη συσκευασία κυψέλης και στα φιαλίδια.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C ή μικρότερη των 2°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το διάλυμα πρόμιγμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος προμίγματος είναι αποδεδειγμένη, για χρονικό διάστημα 8 ωρών, όταν φυλάσσεται μεταξύ 2°C και 8°C ή σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C).

Το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 4 ωρών σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C).

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το TAXOTERE πυκνό διάλυμα

- Η δραστική ουσία είναι docetaxel (ως τριένυδρο άλας). Κάθε ml διαλύματος docetaxel περιέχει 40 mg (άνυδρης) docetaxel. Ένα φιαλίδιο περιέχει 20 mg/0,5 ml docetaxel.
- Το άλλο συστατικό είναι πολυσορβικό 80.

Τι περιέχει το φιαλίδιο διαλύτη

13% (w/w) αιθανόλης 95% (βλ. παράγραφο 2) σε ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του TAXOTERE και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το TAXOTERE 20 mg/0,5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι ένα διαυγές ιξώδες, κίτρινο έως καφεκίτρινο διάλυμα.

Κάθε συσκευασία κυψέλης περιέχει:

- ένα φιαλίδιο μιας δόσης με πυκνό διάλυμα και
- ένα φιαλίδιο μιας δόσης με διαλύτη.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Sanofi Mature IP
54 rue La Boétie
75008 Paris
Γαλλία

Παρασκευαστές

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»
Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 40005

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi-aventis S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

ΟΔΗΓΟΣ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΜΕ ΤΟ TAXOTERE 20 mg/0,5 ml ΠΥΚΝΟ ΔΙΑΛΥΜΑ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣ ΕΓΧΥΣΗ ΚΑΙ ΤΟΥ ΔΙΑΛΥΤΗ TAXOTERE

Είναι σημαντικό να διαβάσετε όλο το περιεχόμενο αυτής της οδηγίας, πριν από την προετοιμασία είτε του διαλύματος πρόμιγμα TAXOTERE, είτε του διαλύματος για έγχυση TAXOTERE.

1. ΣΥΝΘΕΣΗ

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση TAXOTERE 20 mg/0,5 ml είναι ένα διαυγές ιξώδες, κίτρινο έως καφεκίτρινο διάλυμα το οποίο περιέχει 40 mg/ml docetaxel (άνυδρη) σε πολυσορβικό 80 και κιτρικό οξύ. Ο διαλύτης του TAXOTERE είναι διάλυμα 13% (w/w) αιθανόλης 95% σε ύδωρ για ενέσιμα.

2. ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Το TAXOTERE διατίθεται σε φιαλίδια μίας δόσης.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο TAXOTERE (20 mg/0,5 ml) και ένα αντίστοιχο φιαλίδιο διαλύτη TAXOTERE σε συσκευασία κυψέλης.

Τα φιαλίδια του TAXOTERE πρέπει να διατηρούνται μεταξύ 2°C και 25°C και να προστατεύονται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε το TAXOTERE μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί, στη συσκευασία κυψέλης και στα φιαλίδια.

2.1 Φιαλίδιο TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

- Το TAXOTERE 20 mg/0,5 ml φέρεται σε ένα διαυγές γυάλινο φιαλίδιο των 7 ml με ένα πράσινο αποσπώμενο πώμα.
- Το TAXOTERE 20 mg/0,5 ml περιέχει διάλυμα docetaxel σε συγκέντρωση 40 mg/ml σε πολυσορβικό 80.
- Κάθε φιαλίδιο TAXOTERE 20 mg/0,5 ml περιέχει 0,5 ml διαλύματος docetaxel 40 mg/ml σε πολυσορβικό 80 (όγκος πλήρωσης 24,4 mg/0,61 ml). Αυτός ο όγκος έχει καθοριστεί και εκτιμηθεί κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του TAXOTERE για να αντισταθμίσει την απώλεια υγρού κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας του προμίγματος (βλ. παράγραφο 4) που οφείλεται στον αφρό που δημιουργείται, στην προσκόλληση στα τοιχώματα του φιαλιδίου και στον «ανεκμετάλλευτο όγκο». Αυτή η υπερπλήρωση διασφαλίζει, μετά από αραίωση με όλο το περιεχόμενο του συνοδευτικού φιαλιδίου του διαλύτη για το TAXOTERE, την ύπαρξη ενός ελάχιστου εξαγωγίμου όγκου 2 ml προμίγματος που περιέχει 10 mg/ml docetaxel, το οποίο αντιστοιχεί στην αναγραφόμενη ποσότητα των 20 mg/0,5 ml ανά φιαλίδιο.

2.2 Φιαλίδιο του διαλύτη για το TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

- Το φιαλίδιο του διαλύτη για το TAXOTERE 20 mg/0,5 ml είναι ένα διαυγές γυάλινο φιαλίδιο των 7 ml με ένα άχρωμο διαφανές αποσπώμενο πώμα.
- Η σύνθεση του διαλύτη για το TAXOTERE είναι διάλυμα 13% (w/w) αιθανόλης 95% σε ύδωρ για ενέσιμα.

- Κάθε φιαλίδιο διαλύτη για το TAXOTERE 20 mg/0,5 ml περιέχει 1,98 ml. Αυτός ο όγκος έχει καθοριστεί και εκτιμηθεί με βάση τον όγκο πλήρωσης του φιαλιδίου TAXOTERE 20 mg/0,5 ml. Η προσθήκη ολόκληρου του περιεχομένου του διαλύτη στο φιαλίδιο TAXOTERE 20 mg/0,5 ml διασφαλίζει συγκέντρωση προμείγματος 10 mg/ml docetaxel.

3. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΣΦΑΛΗ ΧΕΙΡΙΣΜΟ

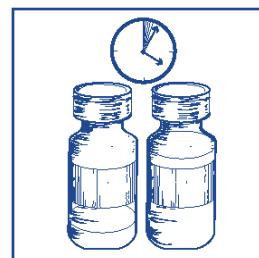
Το TAXOTERE είναι αντινεοπλασματικός παράγοντας και, όπως συμβαίνει με άλλες δυνητικά τοξικές ενώσεις, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία των διαλυμάτων TAXOTERE. Συνιστάται η χρήση γαντιών.

Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα TAXOTERE, το διάλυμα πρόμειγμα ή το διάλυμα για έγχυση έρθουν σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως και επιμελώς με σαπούνι και νερό την περιοχή. Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα TAXOTERE, το διάλυμα πρόμειγμα ή το διάλυμα για έγχυση έρθουν σε επαφή με τους βλεννογόνους, πλυθείτε αμέσως και επιμελώς με νερό.

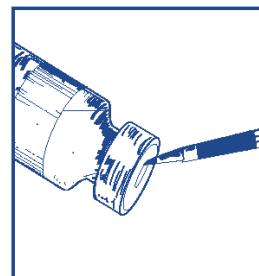
4. ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

4.1 Προετοιμασία του διαλύματος πρόμειγμα TAXOTERE (10 mg docetaxel/ml)

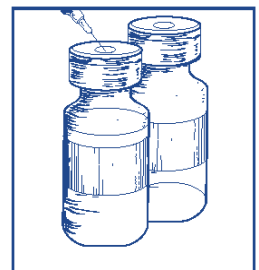
- 4.1.1** Εάν τα φιαλίδια φυλάσσονται υπό ψύξη, αφήστε τον κατάλληλο αριθμό κουτιών TAXOTERE σε ηρεμία για 5 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C).



- 4.1.2** Χρησιμοποιείστε μια σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα, αφαιρέστε με άσηπτο τρόπο ολόκληρο το περιεχόμενο του φιαλιδίου του διαλύτη για το TAXOTERE, αναστρέφοντας μερικώς το φιαλίδιο.



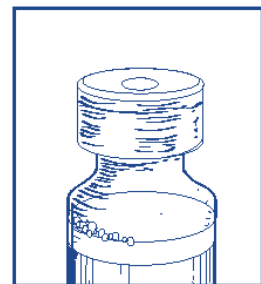
- 4.1.3** Ενέστε ολόκληρο το περιεχόμενο της σύριγγας στο αντίστοιχο φιαλίδιο του TAXOTERE.



- 4.1.4** Βγάλτε τη σύριγγα και τη βελόνα και αναμίξτε με το χέρι με επαναλαμβανόμενες αναστροφές τουλάχιστον για 45 δευτερόλεπτα. Μην το ανακινείτε.



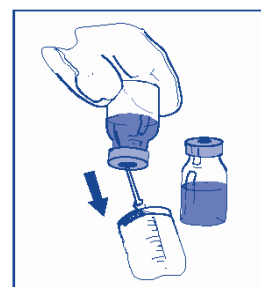
- 4.1.5** Αφήστε το φιαλίδιο του προμίγματος σε ηρεμία για 5 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C) και μετά ελέγξτε αν το διάλυμα είναι ομογενές και διανυγές. (Η παρουσία αφρού είναι φυσιολογική ακόμη και μετά την πάροδο 5 λεπτών λόγω της παρουσίας του πολυσορβικού 80 στη σύνθεση.)



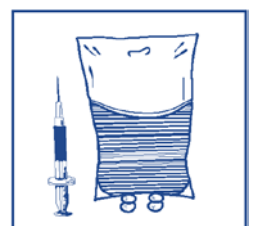
Το διάλυμα προμίγματος περιέχει 10 mg/ml docetaxel και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος προμίγματος είναι αποδεδειγμένη, για χρονικό διάστημα 8 ωρών, όταν φυλάσσεται μεταξύ + 2°C και + 8°C ή σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C).

4.2 Προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης

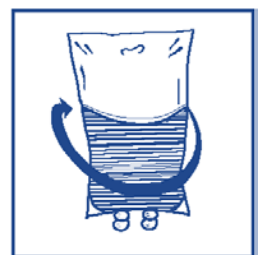
- 4.2.1** Μπορεί να είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν περισσότερα από ένα φιαλίδια προμίγματος για να χορηγηθεί η απαιτούμενη δόση στον ασθενή. Με βάση την απαιτούμενη δόση για κάθε ασθενή, εκφρασμένη σε mg, χρησιμοποιήστε βαθμονομημένες σύριγγες με προσαρμοσμένη βελόνα για να αφαιρέσετε με άσηπτο τρόπο τον ανάλογο όγκο προμίγματος που περιέχει 10 mg/ml docetaxel, από τον ανάλογο αριθμό φιαλιδίων προμίγματος. Για παράδειγμα, μια δόση 140 mg docetaxel θα απαιτούσε 14 ml διαλύματος πρόμιγμα docetaxel.



- 4.2.2** Ενέστε τον απαιτούμενο όγκο προμίγματος μέσα σε ένα σάκο ή σε μία φιάλη έγχυσης περιεκτικότητας 250 ml που περιέχει είτε 5% διάλυμα γλυκόζης ή διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση. Εάν απαιτείται μεγαλύτερη δόση από 200 mg docetaxel, χρησιμοποιήστε ένα μέσο έγχυσης μεγαλύτερου όγκου, ούτως ώστε η συγκέντρωση του docetaxel, να μην υπερβεί τα 0,74 mg/ml.



- 4.2.3** Αναμίξτε με το χέρι το περιεχόμενο του σάκου ή της φιάλης έγχυσης εφαρμόζοντας περιστροφικές κινήσεις.



4.2.4. Το διάλυμα έγχυσης TAXOTERE θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 4 ωρών και θα πρέπει να χορηγείται με άσηπτο τρόπο ως έγχυση 1 ώρας σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C) και συνθήκες κανονικού φωτισμού.

4.2.5 Όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα που χορηγούνται παρεντερικά, το TAXOTERE διάλυμα πρόμιγμα και διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά πριν από τη χρήση, ενώ διαλύματα που έχουν καθιζήσει θα πρέπει να απορρίπτονται.



5. ΑΠΟΡΡΙΨΗ

Όλα τα υλικά που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αραίωση και τη χορήγηση θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τους κανονισμούς. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή
TAXOTERE 80 mg/2 ml πυκνό διάλυμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
docetaxel

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το TAXOTERE και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το TAXOTERE
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το TAXOTERE
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το TAXOTERE
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το TAXOTERE και ποια είναι η χρήση του

Το όνομα αυτού του φαρμάκου είναι TAXOTERE. Η κοινόχρηστη ονομασία του είναι docetaxel. Η docetaxel είναι μία ουσία που παράγεται από τις βελόνες των ελάτων. Η docetaxel ανήκει στην ομάδα των αντικαρκινικών φαρμάκων που ονομάζονται ταξοειδή.

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το TAXOTERE για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, συγκεκριμένες μορφές του καρκίνου του πνεύμονα (μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα), του καρκίνου του προστάτη, του καρκίνου του στομάχου ή του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου:

- Για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού, το TAXOTERE μπορεί να χορηγηθεί είτε μόνο ή σε συνδυασμό με doxorubicin ή trastuzumab ή capecitabine.
- Για τη θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού με ή χωρίς προσβολή των λεμφαδένων, το TAXOTERE μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, το TAXOTERE μπορεί να χορηγηθεί είτε μόνο ή σε συνδυασμό με cisplatin.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη, το TAXOTERE χορηγείται σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη.
- Για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του στομάχου, το TAXOTERE χορηγείται σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, το TAXOTERE χορηγείται σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το TAXOTERE

Δεν πρέπει να σας χορηγείται το TAXOTERE

- εάν είστε αλλεργικός (έχετε υπερευαισθησία) στη docetaxel ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του TAXOTERE (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας είναι πολύ χαμηλός.
- εάν έχετε μία σοβαρή ασθένεια του ήπατος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν από κάθε αγωγή με TAXOTERE πρέπει να κάνετε αιματολογικές εξετάσεις, για να διαπιστωθεί αν έχετε επαρκή αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και ικανοποιητική ηπατική λειτουργία, ώστε να είναι

δυνατή η χορήγηση του TAXOTERE. Σε περίπτωση διαταραχών των λευκών αιμοσφαιρίων, μπορεί να σας παρουσιαστεί σχετιζόμενος πυρετός ή λοιμώξεις.

Ενημερώστε το γιατρό σας, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο αμέσως εάν έχετε κοιλιακό πόνο ή ευαισθησία, διάρροια, αιμορραγία του ορθού, αίμα στα κόπρανα ή πυρετό. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι τα πρώτα σημεία μιας σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας, η οποία θα μπορούσε να αποβεί μοιραία. Ο γιατρός σας θα πρέπει να τα αντιμετωπίσει άμεσα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας εάν έχετε προβλήματα με την όρασή σας. Σε περίπτωση προβλημάτων όρασης, ειδικότερα θαμπή όραση, θα πρέπει αμέσως να εξεταστούν τα μάτια και η όρασή σας.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε καρδιακά προβλήματα.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε εμφανίσει αλλεργική αντίδραση σε προηγούμενη θεραπεία με πακλιταξέλη.

Εάν αναπτυχθούν οξεία ή επιδεινούμενα προβλήματα επί των πνευμόνων σας (πυρετός, ταχύπνοια ή βήχας), παρακαλείσθε να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σταματήσει αμέσως τη θεραπεία.

Θα σας ζητηθεί να λάβετε προηγουμένως φαρμακευτική αγωγή αποτελούμενη από κάποιο κορτικοστεροειδές, χορηγούμενο από το στόμα, όπως είναι η δεξαμεθαζόνη, μία ημέρα πριν από τη χορήγηση του TAXOTERE και να συνεχίσετε τη λήψη του για μία ή δύο ημέρες μετά από αυτήν, με σκοπό να ελαχιστοποιηθούν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν μετά την έγχυση του TAXOTERE, ιδιαίτερα αλλεργικές αντιδράσεις και κατακράτηση υγρών [πρήξιμο στα χέρια, γάμπες, πόδια ή αύξηση βάρους].

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να σας δοθούν άλλα φάρμακα για να διατηρηθεί ο αριθμός των κυττάρων του αίματός σας.

Σοβαρά δερματικά προβλήματα όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN), Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) έχουν αναφερθεί με TAXOTERE:

- Τα συμπτώματα SJS/TEN ενδέχεται να περιλαμβάνουν φουσκάλες, απολέπιση ή αιμορραγία σε οποιοδήποτε μέρος του δέρματός σας (συμπεριλαμβανομένων των χειλιών, των ματιών, του στόματος, της μύτης, των γεννητικών οργάνων, των χεριών ή των ποδιών) με ή χωρίς εξάνθημα. Μπορείτε επίσης να έχετε ταυτόχρονα συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, όπως πυρετός, ρίγη ή μυϊκούς πόνους.
- Τα συμπτώματα AGEP μπορεί να περιλαμβάνουν ένα ερυθρό, φολιδωτό γενικευμένο εξάνθημα με εξογκώματα κάτω από το διογκωμένο δέρμα (συμπεριλαμβανομένων των πτυχών του δέρματος, του κορμού και των άνω άκρων) και φυσαλίδες που συνοδεύονται από πυρετό.

Εάν εμφανίσετε σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ή κάποια από τις παραπάνω αντιδράσεις, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό ή τον επαγγελματία υγείας σας.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε νεφρικά προβλήματα ή υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα σας πριν από την έναρξη του TAXOTERE.

Το TAXOTERE περιέχει οινόπνευμα. Συζητήστε με το γιατρό σας εάν υποφέρετε από εξάρτηση από τα οινόπνευματώδη, επιληψία ή ηπατική δυσλειτουργία. Ανατρέξτε επίσης παρακάτω, στην παράγραφο «Το TAXOTERE περιέχει αιθανόλη (οινόπνευμα)».

Άλλα φάρμακα και TAXOTERE

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Αυτό οφείλεται στο ότι το TAXOTERE ή το άλλο φάρμακο μπορεί να μην δράσουν όπως αναμένεται και είναι πιο πιθανό να παρουσιάσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια.

Η ποσότητα του οινόπνευματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει τη δράση άλλων φαρμάκων.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Το TAXOTERE ΔΕΝ πρέπει να χορηγείται στην περίπτωση που είστε έγκυος εκτός εάν συστηθεί σαφώς από το γιατρό σας.

Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο και πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, γιατί το TAXOTERE μπορεί να είναι επιβλαβές για το έμβρυο. Εάν διαπιστώσετε ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας είστε έγκυος πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TAXOTERE.

Σε άνδρες που λαμβάνουν TAXOTERE συστήνεται να μην αποκτήσουν παιδιά κατά τη διάρκεια και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία και να συμβουλευτούν σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος πριν τη θεραπεία, γιατί η docetaxel μπορεί να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η ποσότητα του οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Μπορεί να παρατηρήσετε ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού του φαρμάκου που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε, να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή να χειρίζεστε μηχανές (βλ. παράγραφο 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα πριν συζητήσετε με το γιατρό σας, το νοσηλευτή ή τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου σας.

Το TAXOTERE περιέχει αιθανόλη (οινόπνευμα)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 13% (w/w) αιθανόλη 95% v/v (οινόπνευμα), δηλαδή έως και 932 mg αιθανόλη 95% v/v ανά φιαλίδιο διαλύτη, το οποίο ισοδυναμεί με 23 ml μύτρας ή 9,5 ml κρασιού.

Βλαβερό για εκείνα τα άτομα που πάσχουν από αλκοολισμό.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως είναι οι ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

Η ποσότητα οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να έχει επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (το τμήμα του νευρικού συστήματος που περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό).

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το TAXOTERE

Το TAXOTERE θα σας χορηγηθεί από έναν επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης.

Συνήθης δοσολογία

Η δόση ρυθμίζεται ανάλογα με το σωματικό βάρος σας και τη γενική σας κατάσταση. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει την επιφάνεια του σώματός σας σε τετραγωνικά μέτρα (m²) και θα καθορίσει τη δόση που πρέπει να λάβετε.

Οδός και τρόπος χορήγησης

Το TAXOTERE θα σας χορηγηθεί με έγχυση σε μία από τις φλέβες σας (ενδοφλέβια χρήση). Η έγχυση θα διαρκέσει περίπου μία ώρα και θα πραγματοποιηθεί στο νοσοκομείο.

Συχνότητα χορήγησης

Συνήθως μπορείτε να λαμβάνετε το φάρμακο κάθε 3 εβδομάδες.

Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση και τη συχνότητα χορήγησης με βάση τις αιματολογικές εξετάσεις, τη γενική σας κατάσταση και την ανταπόκρισή σας στο TAXOTERE. Ιδιαίτερα, ενημερώστε το γιατρό σας σε περίπτωση διάρροιας, πηγών στο στόμα, αίσθημα αιμοδιάς ή

μουδιάσματος, πυρετού και δείξτε του τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων σας. Αυτές οι πληροφορίες θα τον βοηθήσουν να αποφασίσει εάν χρειάζεται μείωση της δόσης. Εάν έχετε οποιαδήποτε άλλη ερώτηση σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός σας θα τις συζητήσει μαζί σας και θα σας εξηγήσει τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας σας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις του TAXOTERE μόνο είναι: μείωση του αριθμού των ερυθρών ή λευκών αιμοσφαιρίων, αλωπεκία, ναυτία, έμετος, πληγές στο στόμα, διάρροια και κόπωση.

Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του TAXOTERE μπορεί να αυξηθεί όταν το TAXOTERE χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης στο νοσοκομείο μπορεί να εμφανισθούν οι παρακάτω αλλεργικές αντιδράσεις (μπορεί να παρουσιαστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- έξαψη, δερματικές αντιδράσεις, κνησμός
- σφίξιμο στο στέρνο, δύσπνοια
- πυρετός ή ρίγη
- πόνος στην πλάτη
- χαμηλή πίεση

Περισσότερο σοβαρές αντιδράσεις πιθανόν να συμβούν.

Εάν είχατε αλλεργική αντίδραση στην πακλιταξέλη, ενδέχεται επίσης να εμφανίσετε αλλεργική αντίδραση στη δοσεταξέλη, η οποία μπορεί να είναι βαρύτερης μορφής.

Το νοσοκομειακό προσωπικό θα παρακολουθεί την πορεία σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ενημερώστε τους αμέσως μόλις αισθανθείτε κάποια από αυτές τις αντιδράσεις.

Μεταξύ των εγχύσεων TAXOTERE μπορεί να συμβούν τα ακόλουθα και η συχνότητα μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τους συνδυασμούς των φαρμάκων που χορηγούνται:

Πολύ συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- λοιμώξεις, ελάττωση του αριθμού των ερυθρών (αναιμία) ή των λευκών αιμοσφαιρίων (που είναι σημαντικά στην εξουδετέρωση των λοιμώξεων) και των αιμοπεταλίων
- πυρετός: εάν παρουσιαστεί πυρετός, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως
- αλλεργικές αντιδράσεις όπως περιγράφονται παραπάνω
- απώλεια όρεξης (ανορεξία)
- αϋπνία
- αίσθημα αιμωδίας ή μούδιασμα ή πόνο στις αρθρώσεις ή στους μύες
- πονοκέφαλος
- αλλαγή της αίσθησης της γεύσης
- φλεγμονή των ματιών ή δακρύρροια
- πρήξιμο που προκαλείται από ελαττωματική λεμφική παροχέτευση
- δύσπνοια
- αύξηση ρινικών εκκρίσεων, φλεγμονή του φάρυγγα και της μύτης, βήχας
- αιμορραγία από τη μύτη
- πληγές στο στόμα
- στομαχικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης ναυτίας, εμέτου και διάρροιας, δυσκοιλιότητα
- πόνος στην κοιλιά
- δυσπεψία

- απώλεια τριχών: στις περισσότερες περιπτώσεις η φυσιολογική ανάπτυξη της τριχοφυΐας επανέρχεται. Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί μόνιμη απώλεια μαλλιών (συχνότητα μη γνωστή).
- ερυθρότητα και πρήξιμο των παλαμών των χεριών σας ή των πελμάτων των ποδιών σας, που μπορεί να προκαλέσει το ξεφλούδισμα του δέρματός σας (αυτό μπορεί επίσης να συμβεί στα χέρια, στο πρόσωπο ή στο σώμα)
- αλλαγή στο χρώμα των νυχιών σας, τα οποία μετά μπορεί να αποκολληθούν
- αίσθημα κόπωσης και πόνου στους μύες, πόνος στην πλάτη ή στα οστά
- αλλαγή ή απουσία εμμήνου ρύσης
- πρήξιμο στα χέρια, γάμπες, πόδια
- κόπωση ή συμπτώματα που μοιάζουν με της γρίπης
- αύξηση ή απώλεια βάρους
- • λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους):

- καντιντίαση του στόματος
- αφυδάτωση
- ζάλη
- διαταραχή της ακοής
- μείωση της πίεσης του αίματος, αρρυθμία ή ταχυκαρδία
- καρδιακή ανεπάρκεια
- οισοφαγίτιδα
- ξηροστομία
- δυσκολία ή πόνος στην κατάποση
- αιμορραγία
- αύξηση των ηπατικών ενζύμων (επομένως απαιτούνται τακτικοί αιματολογικοί έλεγχοι)
- αυξήσεις των επιπέδων σακχάρου στο αίμα (διαβήτη)
- μείωση του καλίου, του ασβεστίου ή/και του φωσφόρου στο αίμα σας.

Όχι συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους):

- λιποθυμία
- στη θέση ένεσης, δερματικές αντιδράσεις, φλεβίτιδα (φλεβική φλεγμονή) ή πρήξιμο
- θρόμβοι αίματος
- μπορεί να εμφανιστεί οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (τύποι καρκίνου του αίματος) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με docetaxel μαζί με ορισμένες άλλες αντικαρκινικές θεραπείες.

Σπάνιες (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- φλεγμονή του παχέος εντέρου, λεπτού εντέρου, που μπορεί να αποβεί μοιραία (συχνότητα μη γνωστή), διάτρηση του εντέρου

Συχνότητα μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- διάμεση πνευμονοπάθεια (φλεγμονή των πνευμόνων που προκαλεί βήχα και δυσκολία στην αναπνοή. Φλεγμονή των πνευμόνων μπορεί επίσης να αναπτυχθεί όταν η αγωγή με docetaxel χορηγείται μαζί με ακτινοθεραπεία).
- πνευμονία (λοίμωξη των πνευμόνων)
- πνευμονική ίνωση (ουλοποίηση και πάχυνση των πνευμόνων με ταχύπνοια)
- θαμπή όραση λόγω διόγκωσης του αμφιβληστροειδούς εντός του ματιού (κυστεοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας)
- μείωση του νατρίου ή/και μαγνησίου στο αίμα σας (διαταραχές της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών)
- κοιλιακή αρρυθμία ή κοιλιακή ταχυκαρδία (εκδηλώνεται ως ακανόνιστος και/ή γρήγορος καρδιακός παλμός, έντονη δύσπνοια, ζάλη και/ή λιποθυμία). Μερικά από αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι σοβαρά. Αν συμβεί αυτό, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας
- αντιδράσεις στη θέση ένεσης σε σημείο προηγούμενης αντίδρασης.

- μη-Hodgkin λέμφωμα (καρκίνος που προσβάλλει το ανοσοποιητικό σύστημα) και άλλοι καρκίνοι μπορεί να παρουσιαστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με docetaxel μαζί με ορισμένες άλλες αντικαρκινικές θεραπείες.
- Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) (φλύκταινες, απολέπιση ή αιμορραγία σε οποιοδήποτε μέρος του δέρματός σας (συμπεριλαμβανομένων των χειλιών, των οφθαλμών, του στόματος, της μύτης, των γεννητικών οργάνων, των χεριών ή των ποδιών) με ή χωρίς εξάνθημα. Μπορεί να έχετε ταυτόχρονα συμπτώματα παρόμοια με τη γρίπη, όπως πυρετό, ρίγη ή πόνο στους μυς.)
- Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) (ερυθρό, φολιδωτό γενικευμένο εξάνθημα με εξογκώματα κάτω από το διογκωμένο δέρμα (συμπεριλαμβανομένων των πτυχών του δέρματος, του κορμού και των άνω άκρων) και φυσαλίδες που συνοδεύονται από πυρετό.)
- Το σύνδρομο λύσης όγκου είναι μια σοβαρή κατάσταση που αποκαλύπτεται από μεταβολές στις αιματολογικές εξετάσεις όπως αυξημένο επίπεδο ουρικού οξέος, καλίου, φωσφόρου και μειωμένο επίπεδο ασβεστίου και καταλήγει σε συμπτώματα όπως επιληπτικές κρίσεις, νεφρική ανεπάρκεια (μειωμένη ποσότητα ούρων ή υπέρχρωση των ούρων) και διαταραχή του καρδιακού ρυθμού. Εάν συμβεί αυτό, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.
- Μυοσίτιδα (φλεγμονή των μυών - αύξηση της θερμοκρασίας, ερυθρότητα και οίδημα - που προκαλεί μυϊκό πόνο και αδυναμία).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το TAXOTERE

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στη συσκευασία κυψέλης και στα φιαλίδια.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C ή μικρότερη των 2°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το διάλυμα πρόμιγμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος προμίγματος είναι αποδεδειγμένη, για χρονικό διάστημα 8 ωρών, όταν φυλάσσεται μεταξύ 2°C και 8°C ή σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C).

Το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 4 ωρών σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C).

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το TAXOTERE πυκνό διάλυμα

- Η δραστική ουσία είναι docetaxel (ως τριένυδρο άλας). Κάθε ml διαλύματος docetaxel περιέχει 40 mg (άνυδρη) docetaxel. Ένα φιαλίδιο περιέχει 80 mg/2 ml docetaxel.
- Το άλλο συστατικό είναι πολυσορβικό 80.

Τι περιέχει το φιαλίδιο διαλύτη

13% (w/w) αιθανόλης 95% (βλ. παράγραφο 2) σε ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του TAXOTERE και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το TAXOTERE 80 mg/2 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι ένα διαυγές ιξώδες, κίτρινο έως καφεκίτρινο διάλυμα.

Κάθε συσκευασία κυψέλης περιέχει:

- ένα φιαλίδιο μιας δόσης με πυκνό διάλυμα και
- ένα φιαλίδιο μιας δόσης με διαλύτη.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Sanofi Mature IP

54 rue La Boétie

75008 Paris

Γαλλία

Παρασκευαστές

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst

65926 Frankfurt am Main

Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»

Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI BULGARIA EOOD

Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

sanofi S.r.l.

Tel: +39.800.536389

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Genzyme Europe B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ

Tel: +372 627 34 88

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi-aventis S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

ΟΔΗΓΟΣ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΜΕ ΤΟ TAXOTERE 80 mg/2 ml ΠΥΚΝΟ ΔΙΑΛΥΜΑ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣ ΕΓΧΥΣΗ ΚΑΙ ΤΟΥ ΔΙΑΛΥΤΗ TAXOTERE

Είναι σημαντικό να διαβάσετε όλο το περιεχόμενο αυτής της οδηγίας, πριν από την προετοιμασία είτε του διαλύματος πρόμιγμα TAXOTERE, είτε του διαλύματος για έγχυση TAXOTERE.

1. ΣΥΝΘΕΣΗ

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση TAXOTERE 80 mg/2 ml είναι ένα διαυγές ιξώδες, κίτρινο έως καφεκίτρινο διάλυμα το οποίο περιέχει 40 mg/ml docetaxel (άνυδρη) σε πολυσορβικό 80 και κιτρικό οξύ. Ο διαλύτης του TAXOTERE είναι διάλυμα 13% (w/w) αιθανόλης 95% σε ύδωρ για ενέσιμα.

2. ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Το TAXOTERE διατίθεται σε φιαλίδια μίας δόσης.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο TAXOTERE (80 mg/2 ml) και ένα αντίστοιχο φιαλίδιο διαλύτη TAXOTERE σε συσκευασία κυψέλης.

Τα φιαλίδια του TAXOTERE πρέπει να διατηρούνται μεταξύ 2°C και 25°C και να προστατεύονται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε το TAXOTERE μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί, στη συσκευασία κυψέλης και στα φιαλίδια.

2.1 Φιαλίδιο TAXOTERE 80 mg/2 ml

- Το TAXOTERE 80 mg/2 ml φέρεται σε ένα διαυγές γυάλινο φιαλίδιο των 15 ml με ένα κόκκινο αποσπώμενο πώμα.
- Το TAXOTERE 80 mg/2 ml περιέχει διάλυμα docetaxel σε συγκέντρωση 40 mg/ml σε πολυσορβικό 80.
- Κάθε φιαλίδιο TAXOTERE 80 mg/2 ml περιέχει 2 ml διαλύματος docetaxel 40 mg/ml σε πολυσορβικό 80 (όγκος πλήρωσης 94,4 mg/2,36 ml). Αυτός ο όγκος έχει καθοριστεί και εκτιμηθεί κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του TAXOTERE για να αντισταθμίσει την απώλεια υγρού κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας του προμίγματος (βλ. παράγραφο 4) που οφείλεται στον αφρό που δημιουργείται, στην προσκόλληση στα τοιχώματα του φιαλιδίου και στον «ανεκμετάλλευτο όγκο». Αυτή η υπερπλήρωση διασφαλίζει, μετά από αραίωση με όλο το περιεχόμενο του συνοδευτικού φιαλιδίου του διαλύτη για το TAXOTERE, την ύπαρξη ενός ελάχιστου εξαγωγίμου όγκου 8 ml προμίγματος που περιέχει 10 mg/ml docetaxel, το οποίο αντιστοιχεί στην αναγραφόμενη ποσότητα των 80 mg/2 ml ανά φιαλίδιο.

2.2 Φιαλίδιο του διαλύτη για το TAXOTERE 80 mg/2 ml

- Το φιαλίδιο του διαλύτη για το TAXOTERE 80 mg/2 ml είναι ένα διαυγές γυάλινο φιαλίδιο των 15 ml με ένα άχρωμο διαφανές αποσπώμενο πώμα.
- Η σύνθεση του διαλύτη για το TAXOTERE είναι διάλυμα 13% (w/w) αιθανόλης 95% σε ύδωρ για ενέσιμα.

- Κάθε φιαλίδιο διαλύτη για το TAXOTERE 80 mg/2 ml περιέχει 7,33 ml. Αυτός ο όγκος έχει καθοριστεί και εκτιμηθεί με βάση τον όγκο πλήρωσης του φιαλιδίου TAXOTERE 80 mg/2 ml. Η προσθήκη ολόκληρου του περιεχομένου του διαλύτη στο φιαλίδιο TAXOTERE 80 mg/2 ml διασφαλίζει συγκέντρωση προμείγματος 10 mg/ml docetaxel.

3. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΣΦΑΛΗ ΧΕΙΡΙΣΜΟ

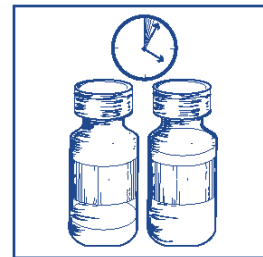
Το TAXOTERE είναι αντινεοπλασματικός παράγοντας και, όπως συμβαίνει με άλλες δυνητικά τοξικές ενώσεις, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία των διαλυμάτων TAXOTERE. Συνιστάται η χρήση γαντιών.

Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα TAXOTERE, το διάλυμα πρόμειγμα ή το διάλυμα για έγχυση έρθουν σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως και επιμελώς με σαπούνι και νερό την περιοχή. Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα TAXOTERE, το διάλυμα πρόμειγμα ή το διάλυμα για έγχυση έρθουν σε επαφή με τους βλεννογόνους, πλυθείτε αμέσως και επιμελώς με νερό.

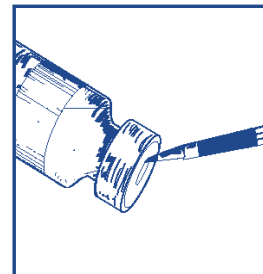
4. ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

4.1 Προετοιμασία του διαλύματος πρόμειγμα TAXOTERE (10 mg docetaxel/ml)

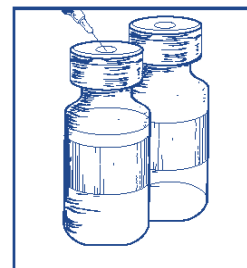
- 4.1.1** Εάν τα φιαλίδια φυλάσσονται υπό ψύξη, αφήστε τον κατάλληλο αριθμό κουτιών TAXOTERE σε ηρεμία για 5 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C).



- 4.1.2** Χρησιμοποιείστε μια σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα, αφαιρέστε με άσηπτο τρόπο ολόκληρο το περιεχόμενο του φιαλιδίου του διαλύτη για το TAXOTERE, αναστρέφοντας μερικώς το φιαλίδιο.



- 4.1.3** Ενέστε ολόκληρο το περιεχόμενο της σύριγγας στο αντίστοιχο φιαλίδιο του TAXOTERE.

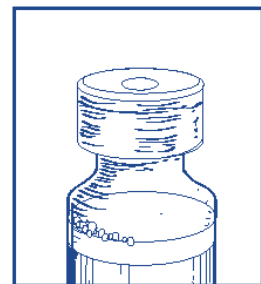


- 4.1.4** Βγάλτε τη σύριγγα και τη βελόνα και αναμίξτε με το χέρι με επαναλαμβανόμενες αναστροφές τουλάχιστον για 45 δευτερόλεπτα. Μην το ανακινείτε.



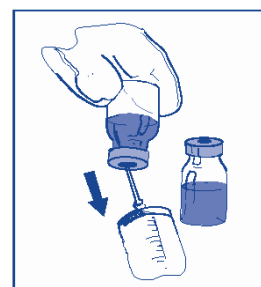
- 4.1.5** Αφήστε το φιαλίδιο του προμίγματος σε ηρεμία για 5 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C) και μετά ελέγξτε αν το διάλυμα είναι ομογενές και διανυγές. (Η παρουσία αφρού είναι φυσιολογική ακόμη και μετά την πάροδο 5 λεπτών λόγω της παρουσίας του πολυσορβικού 80 στη σύνθεση.)

Το διάλυμα προμίγματος περιέχει 10 mg/ml docetaxel και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος προμίγματος είναι αποδεδειγμένη, για χρονικό διάστημα 8 ωρών, όταν φυλάσσεται μεταξύ + 2°C και + 8°C ή σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C).

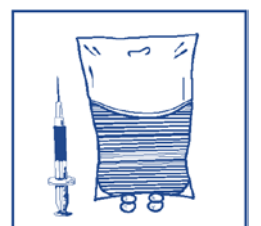


4.2 Προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης

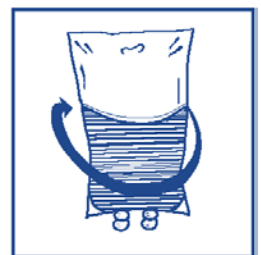
- 4.2.1** Μπορεί να είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν περισσότερα από ένα φιαλίδια προμίγματος για να χορηγηθεί η απαιτούμενη δόση στον ασθενή. Με βάση την απαιτούμενη δόση για κάθε ασθενή, εκφρασμένη σε mg, χρησιμοποιήστε βαθμονομημένες σύριγγες με προσαρμοσμένη βελόνα για να αφαιρέσετε με άσηπτο τρόπο τον ανάλογο όγκο προμίγματος που περιέχει 10 mg/ml docetaxel, από τον ανάλογο αριθμό φιαλιδίων προμίγματος. Για παράδειγμα, μια δόση 140 mg docetaxel θα απαιτούσε 14 ml διαλύματος πρόμιγμα docetaxel.



- 4.2.2** Ενέστε τον απαιτούμενο όγκο προμίγματος μέσα σε ένα σάκο ή σε μία φιάλη έγχυσης περιεκτικότητας 250 ml που περιέχει είτε 5% διάλυμα γλυκόζης ή διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση. Εάν απαιτείται μεγαλύτερη δόση από 200 mg docetaxel, χρησιμοποιήστε ένα μέσο έγχυσης μεγαλύτερου όγκου, ούτως ώστε η συγκέντρωση του docetaxel, να μην υπερβεί τα 0,74 mg/ml.



- 4.2.3** Αναμίξτε με το χέρι το περιεχόμενο του σάκου ή της φιάλης έγχυσης εφαρμόζοντας περιστροφικές κινήσεις.



4.2.4. Το διάλυμα έγχυσης TAXOTERE θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 4 ωρών και θα πρέπει να χορηγείται με άσηπτο τρόπο ως έγχυση 1 ώρας σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη των 25°C) και συνθήκες κανονικού φωτισμού.

4.2.5 Όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα που χορηγούνται παρεντερικώς, το TAXOTERE διάλυμα πρόμιγμα και διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά πριν από τη χρήση, ενώ διαλύματα που έχουν καθιζήσει θα πρέπει να απορρίπτονται.



5. ΑΠΟΡΡΙΨΗ

Όλα τα υλικά που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αραίωση και τη χορήγηση θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τους κανονισμούς. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή
TAXOTERE 20 mg/1 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
docetaxel

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το TAXOTERE και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το TAXOTERE
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το TAXOTERE
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το TAXOTERE
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το TAXOTERE και ποια είναι η χρήση του

Το όνομα αυτού του φαρμάκου είναι TAXOTERE. Η κοινόχρηστη ονομασία του είναι docetaxel. Η docetaxel είναι μία ουσία που παράγεται από τις βελόνες των ελάτων. Η docetaxel ανήκει στην ομάδα των αντικαρκινικών φαρμάκων που ονομάζονται ταξοειδή.

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το TAXOTERE για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, συγκεκριμένες μορφές του καρκίνου του πνεύμονα (μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα), του καρκίνου του προστάτη, του καρκίνου του στομάχου ή του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου:

- Για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού, το TAXOTERE μπορεί να χορηγηθεί είτε μόνο ή σε συνδυασμό με doxorubicin ή trastuzumab ή capecitabine.
- Για τη θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού με ή χωρίς προσβολή των λεμφαδένων, το TAXOTERE μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, το TAXOTERE μπορεί να χορηγηθεί είτε μόνο ή σε συνδυασμό με cisplatin.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη, το TAXOTERE χορηγείται σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη.
- Για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του στομάχου, το TAXOTERE χορηγείται σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, το TAXOTERE χορηγείται σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το TAXOTERE

Δεν πρέπει να σας χορηγείται το TAXOTERE

- εάν είστε αλλεργικός (έχετε υπερευαισθησία) στη docetaxel ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του TAXOTERE (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας είναι πολύ χαμηλός.
- εάν έχετε μία σοβαρή ασθένεια του ήπατος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν από κάθε αγωγή με TAXOTERE πρέπει να κάνετε αιματολογικές εξετάσεις, για να διαπιστωθεί αν έχετε επαρκή αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και ικανοποιητική ηπατική λειτουργία, ώστε να είναι

δυνατή η χορήγηση του TAXOTERE. Σε περίπτωση διαταραχών των λευκών αιμοσφαιρίων, μπορεί να σας παρουσιαστεί σχετιζόμενος πυρετός ή λοιμώξεις.

Ενημερώστε το γιατρό σας, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο αμέσως εάν έχετε κοιλιακό πόνο ή ευαισθησία, διάρροια, αιμορραγία του ορθού, αίμα στα κόπρανα ή πυρετό. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι τα πρώτα σημεία μιας σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας, η οποία θα μπορούσε να αποβεί μοιραία. Ο γιατρός σας θα πρέπει να τα αντιμετωπίσει άμεσα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας εάν έχετε προβλήματα με την όρασή σας. Σε περίπτωση προβλημάτων όρασης, ειδικότερα θαμπή όραση, θα πρέπει αμέσως να εξεταστούν τα μάτια και η όρασή σας.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε καρδιακά προβλήματα.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε εμφανίσει αλλεργική αντίδραση σε προηγούμενη θεραπεία με πακλιταξέλη.

Εάν αναπτυχθούν οξεία ή επιδεινούμενα προβλήματα επί των πνευμόνων σας (πυρετός, ταχύπνοια ή βήχας), παρακαλείσθε να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σταματήσει αμέσως τη θεραπεία.

Θα σας ζητηθεί να λάβετε προηγουμένως φαρμακευτική αγωγή αποτελούμενη από κάποιο κορτικοστεροειδές, χορηγούμενο από το στόμα, όπως είναι η δεξαμεθαζόνη, μία ημέρα πριν από τη χορήγηση του TAXOTERE και να συνεχίσετε τη λήψη του για μία ή δύο ημέρες μετά από αυτήν, με σκοπό να ελαχιστοποιηθούν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν μετά την έγχυση του TAXOTERE, ιδιαίτερα αλλεργικές αντιδράσεις και κατακράτηση υγρών [πρήξιμο στα χέρια, γάμπες, πόδια ή αύξηση βάρους].

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να σας δοθούν άλλα φάρμακα για να διατηρηθεί ο αριθμός των κυττάρων του αίματός σας.

Σοβαρά δερματικά προβλήματα όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN), Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) έχουν αναφερθεί με TAXOTERE:

- Τα συμπτώματα SJS/TEN ενδέχεται να περιλαμβάνουν φουσκάλες, απολέπιση ή αιμορραγία σε οποιοδήποτε μέρος του δέρματός σας (συμπεριλαμβανομένων των χειλιών, των ματιών, του στόματος, της μύτης, των γεννητικών οργάνων, των χεριών ή των ποδιών) με ή χωρίς εξάνθημα. Μπορείτε επίσης να έχετε ταυτόχρονα συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, όπως πυρετός, ρίγη ή μυϊκούς πόνους.
- Τα συμπτώματα AGEP μπορεί να περιλαμβάνουν ένα ερυθρό, φολιδωτό γενικευμένο εξάνθημα με εξογκώματα κάτω από το διογκωμένο δέρμα (συμπεριλαμβανομένων των πτυχών του δέρματος, του κορμού και των άνω άκρων) και φυσαλίδες που συνοδεύονται από πυρετό.

Εάν εμφανίσετε σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ή κάποια από τις παραπάνω αντιδράσεις, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό ή τον επαγγελματία υγείας σας.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε νεφρικά προβλήματα ή υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα σας πριν από την έναρξη του TAXOTERE.

Το TAXOTERE περιέχει οινόπνευμα. Συζητήστε με το γιατρό σας εάν υποφέρετε από εξάρτηση από τα οινόπνευματώδη, επιληψία ή ηπατική δυσλειτουργία. Ανατρέξτε επίσης παρακάτω, στην παράγραφο «Το TAXOTERE περιέχει αιθανόλη (οινόπνευμα)».

Άλλα φάρμακα και TAXOTERE

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Αυτό οφείλεται στο ότι το TAXOTERE ή το άλλο φάρμακο μπορεί να μην δράσουν όπως αναμένεται και είναι πιο πιθανό να παρουσιάσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια.

Η ποσότητα του οινόπνευματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει τη δράση άλλων φαρμάκων.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Το TAXOTERE ΔΕΝ πρέπει να χορηγείται στην περίπτωση που είστε έγκυος εκτός εάν συστηθεί σαφώς από το γιατρό σας.

Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο και πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, γιατί το TAXOTERE μπορεί να είναι επιβλαβές για το έμβρυο. Εάν διαπιστώσετε ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας είστε έγκυος πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TAXOTERE.

Σε άνδρες που λαμβάνουν TAXOTERE συστήνεται να μην αποκτήσουν παιδιά κατά τη διάρκεια και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία και να συμβουλευτούν σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος πριν τη θεραπεία, γιατί η docetaxel μπορεί να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η ποσότητα του οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Μπορεί να παρατηρήσετε ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού του φαρμάκου που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε, να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή να χειρίζεστε μηχανές (βλ. παράγραφο 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα πριν συζητήσετε με το γιατρό σας, το νοσηλευτή ή τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου σας.

Το TAXOTERE περιέχει αιθανόλη (οινόπνευμα)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 50% κ.ό. αιθανόλη άνυδρη (οινόπνευμα), δηλαδή έως και 395 mg αιθανόλη άνυδρη ανά φιαλίδιο, το οποίο ισοδυναμεί με 10 ml μύζρας ή 4 ml κρασιού.

Βλαβερό για εκείνα τα άτομα που πάσχουν από αλκοολισμό.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως είναι οι ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

Η ποσότητα οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να έχει επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (το τμήμα του νευρικού συστήματος που περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό).

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το TAXOTERE

Το TAXOTERE θα σας χορηγηθεί από έναν επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης.

Συνήθης δόση

Η δόση ρυθμίζεται ανάλογα με το σωματικό βάρος σας και τη γενική σας κατάσταση. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει την επιφάνεια του σώματός σας σε τετραγωνικά μέτρα (m²) και θα καθορίσει τη δόση που πρέπει να λάβετε.

Οδός και τρόπος χορήγησης

Το TAXOTERE θα σας χορηγηθεί με έγχυση σε μία από τις φλέβες σας (ενδοφλέβια χρήση). Η έγχυση θα διαρκέσει περίπου μία ώρα και θα πραγματοποιηθεί στο νοσοκομείο.

Συχνότητα χορήγησης

Συνήθως μπορείτε να λαμβάνετε το φάρμακο κάθε 3 εβδομάδες.

Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση και τη συχνότητα χορήγησης με βάση τις αιματολογικές εξετάσεις, τη γενική σας κατάσταση και την ανταπόκρισή σας στο TAXOTERE. Ιδιαίτερα, ενημερώστε το γιατρό σας σε περίπτωση διάρροιας, πληγών στο στόμα, αίσθημα αιμωδίας ή μούδιασματος, πυρετού και δείξτε του τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων σας. Αυτές οι

πληροφορίες θα τον βοηθήσουν να αποφασίσει εάν χρειάζεται μείωση της δόσης. Εάν έχετε οποιαδήποτε άλλη ερώτηση σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός σας θα τις συζητήσει μαζί σας και θα σας εξηγήσει τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας σας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις του TAXOTERE μόνο είναι: μείωση του αριθμού των ερυθρών ή λευκών αιμοσφαιρίων, αλωπεκία, ναυτία, έμετος, πληγές στο στόμα, διάρροια και κόπωση.

Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του TAXOTERE μπορεί να αυξηθεί όταν το TAXOTERE χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης στο νοσοκομείο μπορεί να εμφανισθούν οι παρακάτω αλλεργικές αντιδράσεις (μπορεί να παρουσιαστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- έξαψη, δερματικές αντιδράσεις, κνησμός
- σφίξιμο στο στέρνο, δύσπνοια
- πυρετός ή ρίγη
- πόνος στην πλάτη
- χαμηλή πίεση

Περισσότερο σοβαρές αντιδράσεις πιθανόν να συμβούν.

Εάν είχατε αλλεργική αντίδραση στην πακλιταξέλη, ενδέχεται επίσης να εμφανίσετε αλλεργική αντίδραση στη δοσεταξέλη, η οποία μπορεί να είναι βαρύτερης μορφής.

Το νοσοκομειακό προσωπικό θα παρακολουθεί την πορεία σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ενημερώστε τους αμέσως μόλις αισθανθείτε κάποια από αυτές τις αντιδράσεις.

Μεταξύ των εγχύσεων TAXOTERE μπορεί να συμβούν τα ακόλουθα και η συχνότητα μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τους συνδυασμούς των φαρμάκων που χορηγούνται:

Πολύ συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- λοιμώξεις, ελάττωση του αριθμού των ερυθρών (αναιμία) ή των λευκών αιμοσφαιρίων (που είναι σημαντικά στην εξουδετέρωση των λοιμώξεων) και των αιμοπεταλίων
- πυρετός: εάν παρουσιαστεί πυρετός, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως
- αλλεργικές αντιδράσεις όπως περιγράφονται παραπάνω
- απώλεια όρεξης (ανορεξία)
- αϋπνία
- αίσθημα αιμωδίας ή μούδιασμα ή πόνο στις αρθρώσεις ή στους μύες
- πονοκέφαλος
- αλλαγή της αίσθησης της γεύσης
- φλεγμονή των ματιών ή δακρύρροια
- πρήξιμο που προκαλείται από ελαττωματική λεμφική παροχέτευση
- δύσπνοια
- αύξηση ρινικών εκκρίσεων, φλεγμονή του φάρυγγα και της μύτης, βήχας
- αιμορραγία από τη μύτη
- πληγές στο στόμα
- στομαχικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης ναυτίας, εμέτου και διάρροιας, δυσκοιλιότητα
- πόνος στην κοιλιά
- δυσπεψία

- απώλεια τριχών: στις περισσότερες περιπτώσεις η φυσιολογική ανάπτυξη της τριχοφυΐας επανέρχεται. Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί μόνιμη απώλεια μαλλιών (συχνότητα μη γνωστή).
- ερυθρότητα και πρήξιμο των παλαμών των χεριών σας ή των πελμάτων των ποδιών σας, που μπορεί να προκαλέσει το ξεφλούδισμα του δέρματός σας (αυτό μπορεί επίσης να συμβεί στα χέρια, στο πρόσωπο ή στο σώμα)
- αλλαγή στο χρώμα των νυχιών σας, τα οποία μετά μπορεί να αποκολληθούν
- αίσθημα κόπωσης και πόνου στους μύες, πόνος στην πλάτη ή στα οστά
- αλλαγή ή απουσία εμμήνου ρύσης
- πρήξιμο στα χέρια, γάμπες, πόδια
- κόπωση ή συμπτώματα που μοιάζουν με της γρίπης
- αύξηση ή απώλεια βάρους
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους):

- καντιντίαση του στόματος
- αφυδάτωση
- ζάλη
- διαταραχή της ακοής
- μείωση της πίεσης του αίματος, αρρυθμία ή ταχυκαρδία
- καρδιακή ανεπάρκεια
- οισοφαγίτιδα
- ξηροστομία
- δυσκολία ή πόνος στην κατάποση
- αιμορραγία
- αύξηση των ηπατικών ενζύμων (επομένως απαιτούνται τακτικοί αιματολογικοί έλεγχοι)
- αυξήσεις των επιπέδων σακχάρου στο αίμα (διαβήτη)
- μείωση του καλίου, του ασβεστίου ή/και του φωσφόρου στο αίμα σας.

Όχι συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους):

- λιποθυμία
- στη θέση ένεσης, δερματικές αντιδράσεις, φλεβίτιδα (φλεβική φλεγμονή) ή πρήξιμο.
- θρόμβοι αίματος
- μπορεί να εμφανιστεί οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (τύποι καρκίνου του αίματος) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με docetaxel μαζί με ορισμένες άλλες αντικαρκινικές θεραπείες.

Σπάνιες (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- φλεγμονή του παχέος εντέρου, λεπτού εντέρου, που μπορεί να αποβεί μοιραία (συχνότητα μη γνωστή), διάτρηση του εντέρου

Συχνότητα μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- διάμεση πνευμονοπάθεια (φλεγμονή των πνευμόνων που προκαλεί βήχα και δυσκολία στην αναπνοή. Φλεγμονή των πνευμόνων μπορεί επίσης να αναπτυχθεί όταν η αγωγή με docetaxel χορηγείται μαζί με ακτινοθεραπεία).
- πνευμονία (λοίμωξη των πνευμόνων)
- πνευμονική ίνωση (ουλοποίηση και πάχυνση των πνευμόνων με ταχύπνοια)
- θαμπή όραση λόγω διόγκωσης του αμφιβληστροειδούς εντός του ματιού (κυστεοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας)
- μείωση του νατρίου ή/και μαγνησίου στο αίμα σας (διαταραχές της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών)
- κοιλιακή αρρυθμία ή κοιλιακή ταχυκαρδία (εκδηλώνεται ως ακανόνιστος και/ή γρήγορος καρδιακός παλμός, έντονη δύσπνοια, ζάλη και/ή λιποθυμία). Μερικά από αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι σοβαρά. Αν συμβεί αυτό, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας
- αντιδράσεις στη θέση ένεσης σε σημείο προηγούμενης αντίδρασης.

- μη-Hodgkin λέμφωμα (καρκίνος που προσβάλλει το ανοσοποιητικό σύστημα) και άλλοι καρκίνοι μπορεί να παρουσιαστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με docetaxel μαζί με ορισμένες άλλες αντικαρκινικές θεραπείες.
- Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) (φλύκταινες, απολέπιση ή αιμορραγία σε οποιοδήποτε μέρος του δέρματός σας (συμπεριλαμβανομένων των χειλιών, των οφθαλμών, του στόματος, της μύτης, των γεννητικών οργάνων, των χεριών ή των ποδιών) με ή χωρίς εξάνθημα. Μπορεί να έχετε ταυτόχρονα συμπτώματα παρόμοια με τη γρίπη, όπως πυρετό, ρίγη ή πόνο στους μυς.)
- Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) (ερυθρό, φολιδωτό γενικευμένο εξάνθημα με εξογκώματα κάτω από το διογκωμένο δέρμα (συμπεριλαμβανομένων των πτυχών του δέρματος, του κορμού και των άνω άκρων) και φυσσαλίδες που συνοδεύονται από πυρετό.)
- Το σύνδρομο λύσης όγκου είναι μια σοβαρή κατάσταση που αποκαλύπτεται από μεταβολές στις αιματολογικές εξετάσεις όπως αυξημένο επίπεδο ουρικού οξέος, καλίου, φωσφόρου και μειωμένο επίπεδο ασβεστίου και καταλήγει σε συμπτώματα όπως επιληπτικές κρίσεις, νεφρική ανεπάρκεια (μειωμένη ποσότητα ούρων ή υπέρχρωση των ούρων) και διαταραχή του καρδιακού ρυθμού. Εάν συμβεί αυτό, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.
- Μυοσίτιδα (φλεγμονή των μυών - αύξηση της θερμοκρασίας, ερυθρότητα και οίδημα - που προκαλεί μυϊκό πόνο και αδυναμία).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το TAXOTERE

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Χρησιμοποιήστε το φιαλίδιο αμέσως μετά το άνοιγμά του. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες διατήρησης του υπό χρήση προϊόντος είναι ευθύνη του χρήστη.

Από μικροβιολογική άποψη η ανασύσταση/αραίωση πρέπει να γίνεται σε ελεγχόμενες και άσηπτες συνθήκες.

Χρησιμοποιήστε αμέσως το φάρμακο μετά την προσθήκη του στο σάκο έγχυσης. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες διατήρησης του υπό χρήση προϊόντος είναι ευθύνη του χρήστη και υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν πρέπει να γίνει υπέρβαση των 6 ωρών σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C, περιλαμβανομένης της μίας ώρας που διαρκεί η έγχυση.

Η φυσική και χημική σταθερότητα κατά τη χρήση του διαλύματος έγχυσης όταν αυτό έχει προετοιμαστεί σύμφωνα με τις οδηγίες έχει καταδειχθεί σε σάκους χωρίς PVC για διάστημα μέχρι 48 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεταξύ 2 και 8°C.

Το διάλυμα έγχυσης docetaxel είναι υπερκορεσμένο, επομένως μπορεί να κρυσταλλωθεί με το πέρασμα του χρόνου. Εάν εμφανιστούν κρύσταλλοι, το διάλυμα δεν πρέπει πλέον να χρησιμοποιηθεί και πρέπει να απορριφθεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το TAXOTERE

- Η δραστική ουσία είναι docetaxel (ως τριένυδρο άλας). Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 20 mg docetaxel.
- Τα άλλα συστατικά είναι πολυσορβικό 80, αιθανόλη άνυδρη (βλ. παράγραφο 2) και κιτρικό οξύ.

Εμφάνιση του TAXOTERE και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το TAXOTERE πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι ένα ανοικτό κίτρινο έως καφεκίτρινο διάλυμα.

Το πυκνό διάλυμα διατίθεται σε ένα διαυγές, άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο των 7 ml με πράσινο πώμα ασφάλειας από αλουμίνιο και πράσινο πλαστικό αποσπώμενο πώμα.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο του 1 ml με πυκνό διάλυμα (20 mg docetaxel).

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Sanofi Mature IP
54 rue La Boétie
75008 Paris
Γαλλία

Παρασκευαστές

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Γερμανία

ή
Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Ουγγαρία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»
Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi-aventis S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

ΟΔΗΓΟΣ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΜΕ ΤΟ TAXOTERE 20 mg/1 ml ΠΥΚΝΟ ΔΙΑΛΥΜΑ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣ ΕΓΧΥΣΗ

Είναι σημαντικό να διαβάσετε όλο το περιεχόμενο αυτής της οδηγίας, πριν από την προετοιμασία του TAXOTERE διάλυμα έγχυσης.

Συστάσεις για ασφαλή χειρισμό:

Η docetaxel είναι ένας αντινεοπλασματικός παράγοντας και, όπως συμβαίνει και με άλλες δυνητικά τοξικές ενώσεις, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία των διαλυμάτων της. Συνιστάται η χρήση γαντιών.

Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα ή το διάλυμα έγχυσης TAXOTERE έρθουν σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως και επιμελώς με σαπούνι και νερό την περιοχή. Σε περίπτωση που έρθει σε επαφή με τους βλεννογόνους, πλυθείτε αμέσως και επιμελώς με νερό.

Προετοιμασία για την ενδοφλέβια χορήγηση:

Προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης

ΜΗΝ χρησιμοποιείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα της docetaxel που αποτελούνται από 2 φιαλίδια (πυκνό διάλυμα και διαλύτης) με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν (TAXOTERE 20 mg/1 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, το οποίο περιέχει μόνο 1 φιαλίδιο).

Το TAXOTERE 20 mg/1 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ΔΕΝ χρειάζεται προηγούμενη αραιώση με διαλύτη και είναι έτοιμο για προσθήκη στο διάλυμα έγχυσης.

- Κάθε φιαλίδιο είναι για μία χρήση και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες διατήρησης του υπό χρήση προϊόντος είναι ευθύνη του χρήστη. Μπορεί να χρειάζονται περισσότερα από ένα φιαλίδια του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση προκειμένου να ληφθεί η απαιτούμενη δόση για τον ασθενή. Για παράδειγμα, μία δόση των 140 mg docetaxel θα απαιτούσε 7 ml πυκνού διαλύματος docetaxel για την παρασκευή του διαλύματος.
- Αφαιρέστε με άσηπτο τρόπο την απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος έγχυσης με τη βοήθεια μιας βαθμονομημένης σύριγγας με προσαρμοσμένη μια βελόνα 21G.

Στο φιαλίδιο του TAXOTERE 20 mg/1 ml η συγκέντρωση της docetaxel είναι 20 mg/ml.

- Στη συνέχεια ενέστε μέσω μίας ένεσης (εφάπαξ) σε ένα σάκο ή σε μία φιάλη έγχυσης περιεκτικότητας 250 ml που περιέχει είτε 5% διάλυμα γλυκόζης είτε 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου. Εάν απαιτείται δόση μεγαλύτερη από 190 mg docetaxel, χρησιμοποιήστε ένα μέσο έγχυσης μεγαλύτερου όγκου προκειμένου η συγκέντρωση της docetaxel να μην υπερβεί τα 0,74 mg/ml.
- Αναμίξτε με το χέρι το περιεχόμενο του σάκου ή της φιάλης έγχυσης εφαρμόζοντας περιστροφικές κινήσεις.
- Από μικροβιολογική άποψη η ανασύσταση/αραιώση πρέπει να γίνεται σε ελεγχόμενες και άσηπτες συνθήκες και το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Μετά την προσθήκη στο σάκο έγχυσης σύμφωνα με τις οδηγίες, το διάλυμα έγχυσης της docetaxel είναι σταθερό για 6 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 6 ωρών (συμπεριλαμβανομένης της μίας ώρας χορήγησης της ενδοφλέβιας έγχυσης).

Επιπλέον, η φυσική και χημική σταθερότητα κατά τη χρήση του διαλύματος έγχυσης όταν αυτό έχει προετοιμαστεί σύμφωνα με τις οδηγίες έχει καταδειχτεί σε σάκους χωρίς PVC για διάστημα μέχρι 48 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεταξύ 2 και 8°C.

Το διάλυμα έγχυσης docetaxel είναι υπερκορεσμένο, επομένως μπορεί να κρυσταλλωθεί με το πέρασμα του χρόνου. Εάν εμφανιστούν κρύσταλλοι, το διάλυμα δεν πρέπει πλέον να χρησιμοποιηθεί και πρέπει να απορριφθεί.

- Όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα που χορηγούνται παρεντερικώς, το διάλυμα έγχυσης πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση, ενώ διαλύματα που έχουν καθιζήσει θα πρέπει να απορρίπτονται.

Απόρριψη:

Όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την αραίωση και τη χορήγηση πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις πρότυπες διαδικασίες. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή
TAXOTERE 80 mg/4 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
docetaxel

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το TAXOTERE και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το TAXOTERE
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το TAXOTERE
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το TAXOTERE
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το TAXOTERE και ποια είναι η χρήση του

Το όνομα αυτού του φαρμάκου είναι TAXOTERE. Η κοινόχρηστη ονομασία του είναι docetaxel.

Η docetaxel είναι μία ουσία που παράγεται από τις βελόνες των ελάτων.

Η docetaxel ανήκει στην ομάδα των αντικαρκινικών φαρμάκων που ονομάζονται ταξοειδή.

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το TAXOTERE για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, συγκεκριμένες μορφές του καρκίνου του πνεύμονα (μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα), του καρκίνου του προστάτη, του καρκίνου του στομάχου ή του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου:

- Για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού, το TAXOTERE μπορεί να χορηγηθεί είτε μόνο ή σε συνδυασμό με doxorubicin ή trastuzumab ή capecitabine.
- Για τη θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού με ή χωρίς προσβολή των λεμφαδένων, το TAXOTERE μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, το TAXOTERE μπορεί να χορηγηθεί είτε μόνο ή σε συνδυασμό με cisplatin.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη, το TAXOTERE χορηγείται σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη.
- Για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του στομάχου, το TAXOTERE χορηγείται σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, το TAXOTERE χορηγείται σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το TAXOTERE

Δεν πρέπει να σας χορηγείται το TAXOTERE

- εάν είστε αλλεργικός (έχετε υπερευαισθησία) στη docetaxel ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του TAXOTERE (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας είναι πολύ χαμηλός.
- εάν που έχετε μία σοβαρή ασθένεια του ήπατος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν από κάθε αγωγή με TAXOTERE πρέπει να κάνετε αιματολογικές εξετάσεις, για να διαπιστωθεί

αν έχετε επαρκή αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και ικανοποιητική ηπατική λειτουργία, ώστε να είναι δυνατή η χορήγηση του TAXOTERE. Σε περίπτωση διαταραχών των λευκών αιμοσφαιρίων, μπορεί να σας παρουσιαστεί σχετιζόμενος πυρετός ή λοιμώξεις.

Ενημερώστε το γιατρό σας, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο αμέσως εάν έχετε κοιλιακό πόνο ή ευαισθησία, διάρροια, αιμορραγία του ορθού, αίμα στα κόπρανα ή πυρετό. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι τα πρώτα σημεία μιας σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας, η οποία θα μπορούσε να αποβεί μοιραία. Ο γιατρός σας θα πρέπει να τα αντιμετωπίσει άμεσα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας εάν έχετε προβλήματα με την όρασή σας. Σε περίπτωση προβλημάτων όρασης, ειδικότερα θαμπή όραση, θα πρέπει αμέσως να εξεταστούν τα μάτια και η όρασή σας.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε καρδιακά προβλήματα.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε εμφανίσει αλλεργική αντίδραση σε προηγούμενη θεραπεία με πακλιταξέλη.

Εάν αναπτυχθούν οξεία ή επιδεινούμενα προβλήματα επί των πνευμόνων σας (πυρετός, ταχύπνοια ή βήχας), παρακαλείσθε να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σταματήσει αμέσως τη θεραπεία.

Θα σας ζητηθεί να λάβετε προηγουμένως φαρμακευτική αγωγή αποτελούμενη από κάποιο κορτικοστεροειδές, χορηγούμενο από το στόμα, όπως είναι η δεξαμεθαζόνη, μία ημέρα πριν από τη χορήγηση του TAXOTERE και να συνεχίσετε τη λήψη του για μία ή δύο ημέρες μετά από αυτήν, με σκοπό να ελαχιστοποιηθούν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν μετά την έγχυση του TAXOTERE, ιδιαίτερα αλλεργικές αντιδράσεις και κατακράτηση υγρών [πρήξιμο στα χέρια, γάμπες, πόδια ή αύξηση βάρους].

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να σας δοθούν άλλα φάρμακα για να διατηρηθεί ο αριθμός των κυττάρων του αίματός σας.

Σοβαρά δερματικά προβλήματα όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN), Οξεία Γενικευμένη Εξάνθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) έχουν αναφερθεί με TAXOTERE:

- Τα συμπτώματα SJS/TEN ενδέχεται να περιλαμβάνουν φουσκάλες, απολέπιση ή αιμορραγία σε οποιοδήποτε μέρος του δέρματός σας (συμπεριλαμβανομένων των χειλιών, των ματιών, του στόματος, της μύτης, των γεννητικών οργάνων, των χεριών ή των ποδιών) με ή χωρίς εξάνθημα. Μπορείτε επίσης να έχετε ταυτόχρονα συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, όπως πυρετός, ρίγη ή μυϊκούς πόνους.

- Τα συμπτώματα AGEP μπορεί να περιλαμβάνουν ένα ερυθρό, φολιδωτό γενικευμένο εξάνθημα με εξογκώματα κάτω από το διογκωμένο δέρμα (συμπεριλαμβανομένων των πτυχών του δέρματος, του κορμού και των άνω άκρων) και φυσαλίδες που συνοδεύονται από πυρετό.

Εάν εμφανίσετε σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ή κάποια από τις παραπάνω αντιδράσεις, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό ή τον επαγγελματία υγείας σας.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε νεφρικά προβλήματα ή υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα σας πριν από την έναρξη του TAXOTERE.

Το TAXOTERE περιέχει οινόπνευμα. Συζητήστε με το γιατρό σας εάν υποφέρετε από εξάρτηση από τα οινόπνευματώδη, επιληψία ή ηπατική δυσλειτουργία. Ανατρέξτε επίσης παρακάτω, στην παράγραφο «Το TAXOTERE περιέχει αιθανόλη (οινόπνευμα)».

Άλλα φάρμακα και TAXOTERE

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Αυτό οφείλεται στο ότι το TAXOTERE ή το άλλο φάρμακο μπορεί να μην δράσουν όπως αναμένεται και είναι πιο πιθανό να παρουσιάσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια.

Η ποσότητα του οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει τη δράση άλλων φαρμάκων.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Το TAXOTERE ΔΕΝ πρέπει να χορηγείται στην περίπτωση που είστε έγκυος εκτός εάν συστηθεί σαφώς από το γιατρό σας.

Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο και πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, γιατί το TAXOTERE μπορεί να είναι επιβλαβές για το έμβρυο. Εάν διαπιστώσετε ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας είστε έγκυος πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TAXOTERE.

Σε άνδρες που λαμβάνουν TAXOTERE συστήνεται να μην αποκτήσουν παιδιά κατά τη διάρκεια και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία και να συμβουλευτούν σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος πριν τη θεραπεία, γιατί η docetaxel μπορεί να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η ποσότητα του οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Μπορεί να παρατηρήσετε ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού του φαρμάκου που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε, να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή να χειρίζεστε μηχανήματα (βλ. παράγραφο 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα πριν συζητήσετε με το γιατρό σας, το νοσηλευτή ή τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου σας.

Το TAXOTERE περιέχει αιθανόλη (οινόπνευμα)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 50% κ.ό. αιθανόλη άνυδρη (οινόπνευμα), δηλαδή έως και 1,58 g αιθανόλη άνυδρη ανά φιαλίδιο, το οποίο ισοδυναμεί με 40 ml μύρας ή 17 ml κρασιού.

Βλαβερό για εκείνα τα άτομα που πάσχουν από αλκοολισμό.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως είναι οι ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

Η ποσότητα οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να έχει επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (το τμήμα του νευρικού συστήματος που περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό).

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το TAXOTERE

Το TAXOTERE θα σας χορηγηθεί από έναν επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης.

Συνήθης δόση

Η δόση ρυθμίζεται ανάλογα με το σωματικό βάρος σας και τη γενική σας κατάσταση. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει την επιφάνεια του σώματός σας σε τετραγωνικά μέτρα (m²) και θα καθορίσει τη δόση που πρέπει να λάβετε.

Οδός και τρόπος χορήγησης

Το TAXOTERE θα σας χορηγηθεί με έγχυση σε μία από τις φλέβες σας (ενδοφλέβια χρήση). Η έγχυση θα διαρκέσει περίπου μία ώρα και θα πραγματοποιηθεί στο νοσοκομείο.

Συχνότητα χορήγησης

Συνήθως μπορείτε να λαμβάνετε το φάρμακο κάθε 3 εβδομάδες.

Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση και τη συχνότητα χορήγησης με βάση τις αιματολογικές εξετάσεις, τη γενική σας κατάσταση και την ανταπόκρισή σας στο TAXOTERE. Ιδιαίτερα,

ενημερώστε το γιατρό σας σε περίπτωση διάρροιας, πληγών στο στόμα, αίσθημα αιμοδίας ή μούδιασματος, πυρετού και δείξτε του τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων σας. Αυτές οι πληροφορίες θα τον βοηθήσουν να αποφασίσει εάν χρειάζεται μείωση της δόσης. Εάν έχετε οποιαδήποτε άλλη ερώτηση σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός σας θα τις συζητήσει μαζί σας και θα σας εξηγήσει τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας σας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις του TAXOTERE μόνο είναι: μείωση του αριθμού των ερυθρών ή λευκών αιμοσφαιρίων, αλωπεκία, ναυτία, έμετος, πληγές στο στόμα, διάρροια και κόπωση.

Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του TAXOTERE μπορεί να αυξηθεί όταν το TAXOTERE χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης στο νοσοκομείο μπορεί να εμφανισθούν οι παρακάτω αλλεργικές αντιδράσεις (μπορεί να παρουσιαστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- έξαψη, δερματικές αντιδράσεις, κνησμός
- σφίξιμο στο στέρνο, δύσπνοια
- πυρετός ή ρίγη
- πόνος στην πλάτη
- χαμηλή πίεση

Περισσότερο σοβαρές αντιδράσεις πιθανόν να συμβούν.

Εάν είχατε αλλεργική αντίδραση στην πακλιταξέλη, ενδέχεται επίσης να εμφανίσετε αλλεργική αντίδραση στη δοσεταξέλη, η οποία μπορεί να είναι βαρύτερης μορφής.

Το νοσοκομειακό προσωπικό θα παρακολουθεί την πορεία σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ενημερώστε τους αμέσως μόλις αισθανθείτε κάποια από αυτές τις αντιδράσεις.

Μεταξύ των εγχύσεων TAXOTERE μπορεί να συμβούν τα ακόλουθα και η συχνότητα μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τους συνδυασμούς των φαρμάκων που χορηγούνται:

Πολύ συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- λοιμώξεις, ελάττωση του αριθμού των ερυθρών (αναιμία) ή των λευκών αιμοσφαιρίων (που είναι σημαντικά στην εξουδετέρωση των λοιμώξεων) και των αιμοπεταλίων
- πυρετός: εάν παρουσιαστεί πυρετός, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως
- αλλεργικές αντιδράσεις όπως περιγράφονται παραπάνω
- απώλεια όρεξης (ανορεξία)
- αϋπνία
- αίσθημα αιμοδίας ή μούδιασμα ή πόνο στις αρθρώσεις ή στους μύες
- πονοκέφαλος
- αλλαγή της αίσθησης της γεύσης
- φλεγμονή των ματιών ή δακρύρροια
- πρήξιμο που προκαλείται από ελαττωματική λεμφική παροχέτευση
- δύσπνοια
- αύξηση ρινικών εκκρίσεων, φλεγμονή του φάρυγγα και της μύτης, βήχας
- αιμορραγία από τη μύτη
- πληγές στο στόμα
- στομαχικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης ναυτίας, έμετου και διάρροιας, δυσκοιλιότητα
- πόνος στην κοιλιά

- δυσπεψία
- απώλεια τριχών: στις περισσότερες περιπτώσεις η φυσιολογική ανάπτυξη της τριχοφυΐας επανέρχεται. Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί μόνιμη απώλεια μαλλιών (συχνότητα μη γνωστή).
- ερυθρότητα και πρήξιμο των παλαμών των χεριών σας ή των πελμάτων των ποδιών σας, που μπορεί να προκαλέσει το ξεφλούδισμα του δέρματός σας (αυτό μπορεί επίσης να συμβεί στα χέρια, στο πρόσωπο ή στο σώμα)
- αλλαγή στο χρώμα των νυχιών σας, τα οποία μετά μπορεί να αποκολληθούν
- αίσθημα κόπωσης και πόνου στους μύες, πόνος στην πλάτη ή στα οστά
- αλλαγή ή απουσία εμμήνου ρύσης
- πρήξιμο στα χέρια, γάμπες, πόδια
- κόπωση ή συμπτώματα που μοιάζουν με της γρίπης
- αύξηση ή απώλεια βάρους
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους):

- καντιντίαση του στόματος
- αφυδάτωση
- ζάλη
- διαταραχή της ακοής
- μείωση της πίεσης του αίματος, αρρυθμία ή ταχυκαρδία
- καρδιακή ανεπάρκεια
- οισοφαγίτιδα
- ξηροστομία
- δυσκολία ή πόνος στην κατάποση
- αιμορραγία
- αύξηση των ηπατικών ενζύμων (επομένως απαιτούνται τακτικοί αιματολογικοί έλεγχοι)
- αυξήσεις των επιπέδων σακχάρου στο αίμα (διαβήτη)
- μείωση του καλίου, του ασβεστίου ή/και του φωσφόρου στο αίμα σας.

Όχι συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους):

- λιποθυμία
- στη θέση ένεσης, δερματικές αντιδράσεις, φλεβίτιδα (φλεβική φλεγμονή) ή πρήξιμο.
- θρόμβοι αίματος
- μπορεί να εμφανιστεί οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (τύποι καρκίνου του αίματος) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με docetaxel μαζί με ορισμένες άλλες αντικαρκινικές θεραπείες.

Σπάνιες (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- φλεγμονή του παχέος εντέρου, λεπτού εντέρου, που μπορεί να αποβεί μοιραία (συχνότητα μη γνωστή), διάτρηση του εντέρου

Συχνότητα μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- διάμεση πνευμονοπάθεια (φλεγμονή των πνευμόνων που προκαλεί βήχα και δυσκολία στην αναπνοή. Φλεγμονή των πνευμόνων μπορεί επίσης να αναπτυχθεί όταν η αγωγή με docetaxel χορηγείται μαζί με ακτινοθεραπεία).
- πνευμονία (λοίμωξη των πνευμόνων)
- πνευμονική ίνωση (ουλοποίηση και πάχυνση των πνευμόνων με ταχύπνοια)
- θαμπή όραση λόγω διόγκωσης του αμφιβληστροειδούς εντός του ματιού (κυστεοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας)
- μείωση του νατρίου ή/και μαγνησίου στο αίμα σας (διαταραχές της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών)
- κοιλιακή αρρυθμία ή κοιλιακή ταχυκαρδία (εκδηλώνεται ως ακανόνιστος και/ή γρήγορος καρδιακός παλμός, έντονη δύσπνοια, ζάλη και/ή λιποθυμία). Μερικά από αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι σοβαρά. Αν συμβεί αυτό, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας

- αντιδράσεις στη θέση ένεσης σε σημείο προηγούμενης αντίδρασης.
- μη-Hodgkin λέμφωμα (καρκίνος που προσβάλλει το ανοσοποιητικό σύστημα) και άλλοι καρκίνοι μπορεί να παρουσιαστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με docetaxel μαζί με ορισμένες άλλες αντικαρκινικές θεραπείες.
- Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) (φλύκταινες, απολέπιση ή αιμορραγία σε οποιοδήποτε μέρος του δέρματός σας (συμπεριλαμβανομένων των χειλιών, των οφθαλμών, του στόματος, της μύτης, των γεννητικών οργάνων, των χεριών ή των ποδιών) με ή χωρίς εξάνθημα. Μπορεί να έχετε ταυτόχρονα συμπτώματα παρόμοια με τη γρίπη, όπως πυρετό, ρίγη ή πόνο στους μύς.)
- Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) (ερυθρό, φολιδωτό γενικευμένο εξάνθημα με εξογκώματα κάτω από το διογκωμένο δέρμα (συμπεριλαμβανομένων των πτυχών του δέρματος, του κορμού και των άνω άκρων) και φυσαλίδες που συνοδεύονται από πυρετό.)
- Το σύνδρομο λύσης όγκου είναι μια σοβαρή κατάσταση που αποκαλύπτεται από μεταβολές στις αιματολογικές εξετάσεις όπως αυξημένο επίπεδο ουρικού οξέος, καλίου, φωσφόρου και μειωμένο επίπεδο ασβεστίου και καταλήγει σε συμπτώματα όπως επιληπτικές κρίσεις, νεφρική ανεπάρκεια (μειωμένη ποσότητα ούρων ή υπέρχρωση των ούρων) και διαταραχή του καρδιακού ρυθμού. Εάν συμβεί αυτό, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.
- Μυοσίτιδα (φλεγμονή των μυών - αύξηση της θερμοκρασίας, ερυθρότητα και οίδημα - που προκαλεί μυϊκό πόνο και αδυναμία).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το TAXOTERE

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Χρησιμοποιήστε το φιαλίδιο αμέσως μετά το άνοιγμά του. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες διατήρησης του υπό χρήση προϊόντος είναι ευθύνη του χρήστη.

Από μικροβιολογική άποψη η ανασύσταση/αραίωση πρέπει να γίνεται σε ελεγχόμενες και άσηπτες συνθήκες.

Χρησιμοποιήστε αμέσως το φάρμακο μετά την προσθήκη του στο σάκο έγχυσης. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες διατήρησης του υπό χρήση προϊόντος είναι ευθύνη του χρήστη και υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν πρέπει να γίνει υπέρβαση των 6 ωρών σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C, περιλαμβανομένης της μίας ώρας που διαρκεί η έγχυση.

Η φυσική και χημική σταθερότητα κατά τη χρήση του διαλύματος έγχυσης όταν αυτό έχει προετοιμαστεί σύμφωνα με τις οδηγίες έχει καταδειχτεί σε σάκους χωρίς PVC για διάστημα μέχρι 48 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεταξύ 2 και 8°C.

Το διάλυμα έγχυσης docetaxel είναι υπερκορεσμένο, επομένως μπορεί να κρυσταλλωθεί με το πέρασμα του χρόνου. Εάν εμφανιστούν κρύσταλλοι, το διάλυμα δεν πρέπει πλέον να χρησιμοποιηθεί και πρέπει να απορριφθεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το TAXOTERE

- Η δραστική ουσία είναι docetaxel (ως τριένυδρο άλας). Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 20 mg docetaxel.
- Τα άλλα συστατικά είναι πολυσορβικό 80, αιθανόλη άνυδρη (βλ. παράγραφο 2) και κιτρικό οξύ.

Εμφάνιση του TAXOTERE και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το TAXOTERE πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι ένα ανοικτό κίτρινο έως καφεκίτρινο διάλυμα.

Το πυκνό διάλυμα διατίθεται σε ένα διαυγές, άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο των 7 ml με φούξια πώμα ασφάλειας από αλουμίνιο και φούξια πλαστικό αποσπώμενο πώμα.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο των 4 ml με πυκνό διάλυμα (80 mg docetaxel).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Sanofi Mature IP
54 rue La Boétie
75008 Paris
Γαλλία

Παρασκευαστές

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Γερμανία

ή
Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Ουγγαρία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»
Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi-aventis S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

ΟΔΗΓΟΣ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΜΕ ΤΟ TAXOTERE 80 mg/4 ml ΠΥΚΝΟ ΔΙΑΛΥΜΑ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣ ΕΓΧΥΣΗ

Είναι σημαντικό να διαβάσετε όλο το περιεχόμενο αυτής της οδηγίας, πριν από την προετοιμασία του TAXOTERE διάλυμα έγχυσης.

Συστάσεις για ασφαλή χειρισμό:

Η docetaxel είναι ένας αντινεοπλασματικός παράγοντας και, όπως συμβαίνει και με άλλες δυνητικά τοξικές ενώσεις, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία των διαλυμάτων της. Συνιστάται η χρήση γαντιών.

Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα ή το διάλυμα έγχυσης TAXOTERE έρθουν σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως και επιμελώς με σαπούνι και νερό την περιοχή. Σε περίπτωση που έρθει σε επαφή με τους βλεννογόνους, πλυθείτε αμέσως και επιμελώς με νερό.

Προετοιμασία για την ενδοφλέβια χορήγηση:

Προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης

ΜΗΝ χρησιμοποιείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα της docetaxel που αποτελούνται από 2 φιαλίδια (πυκνό διάλυμα και διαλύτης) με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν (TAXOTERE 80 mg/4 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, το οποίο περιέχει μόνο 1 φιαλίδιο).

Το TAXOTERE 80 mg/4 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ΔΕΝ χρειάζεται προηγούμενη αραιώση με διαλύτη και είναι έτοιμο για προσθήκη στο διάλυμα έγχυσης.

- Κάθε φιαλίδιο είναι για μία χρήση και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες διατήρησης του υπό χρήση προϊόντος είναι ευθύνη του χρήστη. Μπορεί να χρειάζονται περισσότερα από ένα φιαλίδια του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση προκειμένου να ληφθεί η απαιτούμενη δόση για τον ασθενή. Για παράδειγμα, μία δόση των 140 mg docetaxel θα απαιτούσε 7 ml πυκνού διαλύματος docetaxel για την παρασκευή του διαλύματος.
- Αφαιρέστε με άσηπτο τρόπο την απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος έγχυσης με τη βοήθεια μιας βαθμονομημένης σύριγγας με προσαρμοσμένη μια βελόνα 21G.

Στο φιαλίδιο του TAXOTERE 80 mg/4 ml η συγκέντρωση της docetaxel είναι 20 mg/ml.

- Στη συνέχεια ενέστε μέσω μίας ένεσης (εφάπαξ) σε ένα σάκο ή σε μία φιάλη έγχυσης περιεκτικότητας 250 ml που περιέχει είτε 5% διάλυμα γλυκόζης είτε 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου. Εάν απαιτείται δόση μεγαλύτερη από 190 mg docetaxel, χρησιμοποιήστε ένα μέσο έγχυσης μεγαλύτερου όγκου προκειμένου η συγκέντρωση της docetaxel να μην υπερβεί τα 0,74 mg/ml.
- Αναμίξτε με το χέρι το περιεχόμενο του σάκου ή της φιάλης έγχυσης εφαρμόζοντας περιστροφικές κινήσεις.
- Από μικροβιολογική άποψη η ανασύσταση/αραιώση πρέπει να γίνεται σε ελεγχόμενες και άσηπτες συνθήκες και το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Μετά την προσθήκη στο σάκο έγχυσης σύμφωνα με τις οδηγίες, το διάλυμα έγχυσης της docetaxel είναι σταθερό για 6 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 6 ωρών (συμπεριλαμβανομένης της μίας ώρας χορήγησης της ενδοφλέβιας έγχυσης).

Επιπλέον, η φυσική και χημική σταθερότητα κατά τη χρήση του διαλύματος έγχυσης όταν αυτό έχει προετοιμαστεί σύμφωνα με τις οδηγίες έχει καταδειχτεί σε σάκους χωρίς PVC για διάστημα μέχρι 48 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεταξύ 2 και 8°C.

Το διάλυμα έγχυσης docetaxel είναι υπερκορεσμένο, επομένως μπορεί να κρυσταλλωθεί με το πέρασμα του χρόνου. Εάν εμφανιστούν κρύσταλλοι, το διάλυμα δεν πρέπει πλέον να χρησιμοποιηθεί και πρέπει να απορριφθεί.

- Όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα που χορηγούνται παρεντερικά, το διάλυμα έγχυσης πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση, ενώ διαλύματα που έχουν καθιζήσει θα πρέπει να απορρίπτονται.

Απόρριψη:

Όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την αραιώση και τη χορήγηση πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις πρότυπες διαδικασίες. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή
TAXOTERE 160 mg/8 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
docetaxel

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το TAXOTERE και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το TAXOTERE
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το TAXOTERE
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το TAXOTERE
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το TAXOTERE και ποια είναι η χρήση του

Το όνομα αυτού του φαρμάκου είναι TAXOTERE. Η κοινόχρηστη ονομασία του είναι docetaxel.

Η docetaxel είναι μία ουσία που παράγεται από τις βελόνες των ελάτων.

Η docetaxel ανήκει στην ομάδα των αντικαρκινικών φαρμάκων που ονομάζονται ταξοειδή.

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το TAXOTERE για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, συγκεκριμένες μορφές του καρκίνου του πνεύμονα (μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα), του καρκίνου του προστάτη, του καρκίνου του στομάχου ή του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου:

- Για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού, το TAXOTERE μπορεί να χορηγηθεί είτε μόνο ή σε συνδυασμό με doxorubicin ή trastuzumab ή capecitabine.
- Για τη θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού με ή χωρίς προσβολή των λεμφαδένων, το TAXOTERE μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, το TAXOTERE μπορεί να χορηγηθεί είτε μόνο ή σε συνδυασμό με cisplatin.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη, το TAXOTERE χορηγείται σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη.
- Για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του στομάχου, το TAXOTERE χορηγείται σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil.
- Για τη θεραπεία του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, το TAXOTERE χορηγείται σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το TAXOTERE

Δεν πρέπει να σας χορηγείται το TAXOTERE

- εάν είστε αλλεργικός (έχετε υπερευαισθησία) στη docetaxel ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του TAXOTERE (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας είναι πολύ χαμηλός.
- εάν έχετε μία σοβαρή ασθένεια του ήπατος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν από κάθε αγωγή με TAXOTERE πρέπει να κάνετε αιματολογικές εξετάσεις, για να διαπιστωθεί αν έχετε επαρκή αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και ικανοποιητική ηπατική λειτουργία, ώστε να είναι

δυνατή η χορήγηση του TAXOTERE. Σε περίπτωση διαταραχών των λευκών αιμοσφαιρίων, μπορεί να σας παρουσιαστεί σχετιζόμενος πυρετός ή λοιμώξεις.

Ενημερώστε το γιατρό σας, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο αμέσως εάν έχετε κοιλιακό πόνο ή ευαισθησία, διάρροια, αιμορραγία του ορθού, αίμα στα κόπρανα ή πυρετό. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι τα πρώτα σημεία μιας σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας, η οποία θα μπορούσε να αποβεί μοιραία. Ο γιατρός σας θα πρέπει να τα αντιμετωπίσει άμεσα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας εάν έχετε προβλήματα με την όρασή σας. Σε περίπτωση προβλημάτων όρασης, ειδικότερα θαμπή όραση, θα πρέπει αμέσως να εξεταστούν τα μάτια και η όρασή σας.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε καρδιακά προβλήματα.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε εμφανίσει αλλεργική αντίδραση σε προηγούμενη θεραπεία με πακλιταξέλη.

Εάν αναπτυχθούν οξεία ή επιδεινούμενα προβλήματα επί των πνευμόνων σας (πυρετός, ταχύπνοια ή βήχας), παρακαλείσθε να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σταματήσει αμέσως τη θεραπεία.

Θα σας ζητηθεί να λάβετε προηγουμένως φαρμακευτική αγωγή αποτελούμενη από κάποιο κορτικοστεροειδές, χορηγούμενο από το στόμα, όπως είναι η δεξαμεθαζόνη, μία ημέρα πριν από τη χορήγηση του TAXOTERE και να συνεχίσετε τη λήψη του για μία ή δύο ημέρες μετά από αυτήν, με σκοπό να ελαχιστοποιηθούν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν μετά την έγχυση του TAXOTERE, ιδιαίτερα αλλεργικές αντιδράσεις και κατακράτηση υγρών [πρήξιμο στα χέρια, γάμπες, πόδια ή αύξηση βάρους].

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να σας δοθούν άλλα φάρμακα για να διατηρηθεί ο αριθμός των κυττάρων του αίματός σας.

Σοβαρά δερματικά προβλήματα όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN), Οξεία Γενικευμένη Εξάνθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) έχουν αναφερθεί με TAXOTERE:

- Τα συμπτώματα SJS/TEN ενδέχεται να περιλαμβάνουν φουσκάλες, απολέπιση ή αιμορραγία σε οποιοδήποτε μέρος του δέρματός σας (συμπεριλαμβανομένων των χειλιών, των ματιών, του στόματος, της μύτης, των γεννητικών οργάνων, των χεριών ή των ποδιών) με ή χωρίς εξάνθημα. Μπορείτε επίσης να έχετε ταυτόχρονα συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, όπως πυρετός, ρίγη ή μυϊκούς πόνους.
- Τα συμπτώματα AGEP μπορεί να περιλαμβάνουν ένα ερυθρό, φολιδωτό γενικευμένο εξάνθημα με εξογκώματα κάτω από το διογκωμένο δέρμα (συμπεριλαμβανομένων των πτυχών του δέρματος, του κορμού και των άνω άκρων) και φυσαλίδες που συνοδεύονται από πυρετό.

Εάν εμφανίσετε σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ή κάποια από τις παραπάνω αντιδράσεις, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό ή τον επαγγελματία υγείας σας.

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε νεφρικά προβλήματα ή υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα σας πριν από την έναρξη του TAXOTERE.

Το TAXOTERE περιέχει οινόπνευμα. Συζητήστε με το γιατρό σας εάν υποφέρετε από εξάρτηση από τα οινόπνευματώδη, επιληψία ή ηπατική δυσλειτουργία. Ανατρέξτε επίσης παρακάτω, στην παράγραφο «Το TAXOTERE περιέχει αιθανόλη (οινόπνευμα)».

Άλλα φάρμακα και TAXOTERE

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Αυτό οφείλεται στο ότι το TAXOTERE ή το άλλο φάρμακο μπορεί να μην δράσουν όπως αναμένεται και είναι πιο πιθανό να παρουσιάσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια.

Η ποσότητα του οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει τη δράση άλλων φαρμάκων.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Το TAXOTERE ΔΕΝ πρέπει να χορηγείται στην περίπτωση που είστε έγκυος εκτός εάν συστηθεί σαφώς από το γιατρό σας.

Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο και πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, γιατί το TAXOTERE μπορεί να είναι επιβλαβές για το έμβρυο. Εάν διαπιστώσετε ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας είστε έγκυος πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TAXOTERE.

Σε άνδρες που λαμβάνουν TAXOTERE συστήνεται να μην αποκτήσουν παιδιά κατά τη διάρκεια και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία και να συμβουλευτούν σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος πριν τη θεραπεία, γιατί η docetaxel μπορεί να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η ποσότητα του οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Μπορεί να παρατηρήσετε ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού του φαρμάκου που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε, να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή να χειρίζεστε μηχανήματα (βλ. παράγραφο 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα πριν συζητήσετε με το γιατρό σας, το νοσηλευτή ή τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου σας.

Το TAXOTERE περιέχει αιθανόλη (οινόπνευμα)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 50% κ.ό. αιθανόλη άνυδρη (οινόπνευμα), δηλαδή έως και 3,16 g αιθανόλη άνυδρη ανά φιαλίδιο, το οποίο ισοδυναμεί με 80 ml μύρας ή 33 ml κρασιού.

Βλαβερό για εκείνα τα άτομα που πάσχουν από αλκοολισμό.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως είναι οι ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

Η ποσότητα οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να έχει επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (το τμήμα του νευρικού συστήματος που περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό).

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το TAXOTERE

Το TAXOTERE θα σας χορηγηθεί από έναν επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης.

Συνήθης δόση

Η δόση ρυθμίζεται ανάλογα με το σωματικό βάρος σας και τη γενική σας κατάσταση. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει την επιφάνεια του σώματός σας σε τετραγωνικά μέτρα (m²) και θα καθορίσει τη δόση που πρέπει να λάβετε.

Οδός και τρόπος χορήγησης

Το TAXOTERE θα σας χορηγηθεί με έγχυση σε μία από τις φλέβες σας (ενδοφλέβια χρήση). Η έγχυση θα διαρκέσει περίπου μία ώρα και θα πραγματοποιηθεί στο νοσοκομείο.

Συχνότητα χορήγησης

Συνήθως μπορείτε να λαμβάνετε το φάρμακο κάθε 3 εβδομάδες.

Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση και τη συχνότητα χορήγησης με βάση τις αιματολογικές εξετάσεις, τη γενική σας κατάσταση και την ανταπόκρισή σας στο TAXOTERE. Ιδιαίτερα,

ενημερώστε το γιατρό σας σε περίπτωση διάρροιας, πληγών στο στόμα, αίσθημα αιμοδίας ή μούδιασματος, πυρετού και δείξτε του τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων σας. Αυτές οι πληροφορίες θα τον βοηθήσουν να αποφασίσει εάν χρειάζεται μείωση της δόσης. Εάν έχετε οποιαδήποτε άλλη ερώτηση σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός σας θα τις συζητήσει μαζί σας και θα σας εξηγήσει τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας σας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις του TAXOTERE μόνο είναι: μείωση του αριθμού των ερυθρών ή λευκών αιμοσφαιρίων, αλωπεκία, ναυτία, έμετος, πληγές στο στόμα, διάρροια και κόπωση.

Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του TAXOTERE μπορεί να αυξηθεί όταν το TAXOTERE χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης στο νοσοκομείο μπορεί να εμφανισθούν οι παρακάτω αλλεργικές αντιδράσεις (μπορεί να παρουσιαστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- έξαψη, δερματικές αντιδράσεις, κνησμός
- σφίξιμο στο στέρνο, δύσπνοια
- πυρετός ή ρίγη
- πόνος στην πλάτη
- χαμηλή πίεση

Περισσότερο σοβαρές αντιδράσεις πιθανόν να συμβούν.

Εάν είχατε αλλεργική αντίδραση στην πακλιταξέλη, ενδέχεται επίσης να εμφανίσετε αλλεργική αντίδραση στη δοσεταξέλη, η οποία μπορεί να είναι βαρύτερης μορφής.

Το νοσοκομειακό προσωπικό θα παρακολουθεί την πορεία σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ενημερώστε τους αμέσως μόλις αισθανθείτε κάποια από αυτές τις αντιδράσεις.

Μεταξύ των εγχύσεων TAXOTERE μπορεί να συμβούν τα ακόλουθα και η συχνότητα μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τους συνδυασμούς των φαρμάκων που χορηγούνται:

Πολύ συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- λοιμώξεις, ελάττωση του αριθμού των ερυθρών (αναιμία) ή των λευκών αιμοσφαιρίων (που είναι σημαντικά στην εξουδετέρωση των λοιμώξεων) και των αιμοπεταλίων
- πυρετός: εάν παρουσιαστεί πυρετός, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως
- αλλεργικές αντιδράσεις όπως περιγράφονται παραπάνω
- απώλεια όρεξης (ανορεξία)
- αϋπνία
- αίσθημα αιμοδίας ή μούδιασμα ή πόνο στις αρθρώσεις ή στους μύες
- πονοκέφαλος
- αλλαγή της αίσθησης της γεύσης
- φλεγμονή των ματιών ή δακρύρροια
- πρήξιμο που προκαλείται από ελαττωματική λεμφική παροχέτευση
- δύσπνοια
- αύξηση ρινικών εκκρίσεων, φλεγμονή του φάρυγγα και της μύτης, βήχας
- αιμορραγία από τη μύτη
- πληγές στο στόμα
- στομαχικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης ναυτίας, εμέτου και διάρροιας, δυσκοιλιότητα

- πόνος στην κοιλιά
- δυσπεψία
- απώλεια τριχών: στις περισσότερες περιπτώσεις η φυσιολογική ανάπτυξη της τριχοφυΐας επανέρχεται. Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί μόνιμη απώλεια μαλλιών (συχνότητα μη γνωστή).
- ερυθρότητα και πρήξιμο των παλαμών των χεριών σας ή των πελμάτων των ποδιών σας, που μπορεί να προκαλέσει το ξεφλούδισμα του δέρματός σας (αυτό μπορεί επίσης να συμβεί στα χέρια, στο πρόσωπο ή στο σώμα)
- αλλαγή στο χρώμα των νυχιών σας, τα οποία μετά μπορεί να αποκολληθούν
- αίσθημα κόπωσης και πόνου στους μύες, πόνος στην πλάτη ή στα οστά
- αλλαγή ή απουσία εμμηνου ρύσης
- πρήξιμο στα χέρια, γάμπες, πόδια
- κόπωση ή συμπτώματα που μοιάζουν με της γρίπης
- αύξηση ή απώλεια βάρους
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους):

- καντιντίαση του στόματος
- αφυδάτωση
- ζάλη
- διαταραχή της ακοής
- μείωση της πίεσης του αίματος, αρρυθμία ή ταχυκαρδία
- καρδιακή ανεπάρκεια
- οισοφαγίτιδα
- ξηροστομία
- δυσκολία ή πόνος στην κατάποση
- αιμορραγία
- αύξηση των ηπατικών ενζύμων (επομένως απαιτούνται τακτικοί αιματολογικοί έλεγχοι)
- αυξήσεις των επιπέδων σακχάρου στο αίμα (διαβήτης)
- μείωση του καλίου, του ασβεστίου ή/και του φωσφόρου στο αίμα σας.

Όχι συχνές (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους):

- λιποθυμία
- στη θέση ένεσης, δερματικές αντιδράσεις, φλεβίτιδα (φλεβική φλεγμονή) ή πρήξιμο.
- θρόμβοι αίματος
- μπορεί να εμφανιστεί οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (τύποι καρκίνου του αίματος) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με docetaxel μαζί με ορισμένες άλλες αντικαρκινικές θεραπείες.

Σπάνιες (μπορεί να παρουσιαστούν με συχνότητα μέχρι 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- φλεγμονή του παχέος εντέρου, λεπτού εντέρου, που μπορεί να αποβεί μοιραία (συχνότητα μη γνωστή), διάτρηση του εντέρου

Συχνότητα μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- διάμεση πνευμονοπάθεια (φλεγμονή των πνευμόνων που προκαλεί βήχα και δυσκολία στην αναπνοή. Φλεγμονή των πνευμόνων μπορεί επίσης να αναπτυχθεί όταν η αγωγή με docetaxel χορηγείται μαζί με ακτινοθεραπεία).
- πνευμονία (λοίμωξη των πνευμόνων)
- πνευμονική ίνωση (ουλοποίηση και πάχυνση των πνευμόνων με ταχύπνοια)
- θαμπή όραση λόγω διόγκωσης του αμφιβληστροειδούς εντός του ματιού (κυστεοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας)
- μείωση του νατρίου ή/και μαγνησίου στο αίμα σας (διαταραχές της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών)

- κοιλιακή αρρυθμία ή κοιλιακή ταχυκαρδία (εκδηλώνεται ως ακανόνιστος και/ή γρήγορος καρδιακός παλμός, έντονη δύσπνοια, ζάλη και/ή λιποθυμία). Μερικά από αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι σοβαρά. Αν συμβεί αυτό, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας
- αντιδράσεις στη θέση ένεσης σε σημείο προηγούμενης αντίδρασης.
- μη-Hodgkin λέμφωμα (καρκίνος που προσβάλλει το ανοσοποιητικό σύστημα) και άλλοι καρκίνοι μπορεί να παρουσιαστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με docetaxel μαζί με ορισμένες άλλες αντικαρκινικές θεραπείες.
- Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) (φλύκταινες, απολέπιση ή αιμορραγία σε οποιοδήποτε μέρος του δέρματός σας (συμπεριλαμβανομένων των χειλιών, των οφθαλμών, του στόματος, της μύτης, των γεννητικών οργάνων, των χεριών ή των ποδιών) με ή χωρίς εξάνθημα. Μπορεί να έχετε ταυτόχρονα συμπτώματα παρόμοια με τη γρίπη, όπως πυρετό, ρίγη ή πόνο στους μυς.)
- Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) (ερυθρό, φολιδωτό γενικευμένο εξάνθημα με εξογκώματα κάτω από το διογκωμένο δέρμα (συμπεριλαμβανομένων των πτυχών του δέρματος, του κορμού και των άνω άκρων) και φυσαλίδες που συνοδεύονται από πυρετό.)
- Το σύνδρομο λύσης όγκου είναι μια σοβαρή κατάσταση που αποκαλύπτεται από μεταβολές στις αιματολογικές εξετάσεις όπως αυξημένο επίπεδο ουρικού οξέος, καλίου, φωσφόρου και μειωμένο επίπεδο ασβεστίου και καταλήγει σε συμπτώματα όπως επιληπτικές κρίσεις, νεφρική ανεπάρκεια (μειωμένη ποσότητα ούρων ή υπέρχρωση των ούρων) και διαταραχή του καρδιακού ρυθμού. Εάν συμβεί αυτό, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.
- Μυοσίτιδα (φλεγμονή των μυών - αύξηση της θερμοκρασίας, ερυθρότητα και οίδημα - που προκαλεί μυϊκό πόνο και αδυναμία).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το TAXOTERE

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Χρησιμοποιήστε το φιαλίδιο αμέσως μετά το άνοιγμά του. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες διατήρησης του υπό χρήση προϊόντος είναι ευθύνη του χρήστη.

Από μικροβιολογική άποψη η ανασύσταση/αραίωση πρέπει να γίνεται σε ελεγχόμενες και άσηπτες συνθήκες.

Χρησιμοποιήστε αμέσως το φάρμακο μετά την προσθήκη του στο σάκο έγχυσης. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες διατήρησης του υπό χρήση προϊόντος είναι ευθύνη του χρήστη και υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν πρέπει να γίνει υπέρβαση των 6 ωρών σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C, περιλαμβανομένης της μίας ώρας που διαρκεί η έγχυση.

Η φυσική και χημική σταθερότητα κατά τη χρήση του διαλύματος έγχυσης όταν αυτό έχει προετοιμαστεί σύμφωνα με τις οδηγίες έχει καταδειχτεί σε σάκους χωρίς PVC για διάστημα μέχρι 48 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεταξύ 2 και 8°C.

Το διάλυμα έγχυσης docetaxel είναι υπερκορεσμένο, επομένως μπορεί να κρυσταλλωθεί με το πέρασμα του χρόνου. Εάν εμφανιστούν κρύσταλλοι, το διάλυμα δεν πρέπει πλέον να χρησιμοποιηθεί και πρέπει να απορριφθεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το TAXOTERE

- Η δραστική ουσία είναι docetaxel (ως τριένυδρο άλας). Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 20 mg docetaxel.
- Τα άλλα συστατικά είναι πολυσορβικό 80, αιθανόλη άνυδρη (βλ. παράγραφο 2) και κιτρικό οξύ.

Εμφάνιση του TAXOTERE και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το TAXOTERE πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι ένα ανοικτό κίτρινο έως καφεκίτρινο διάλυμα.

Το πυκνό διάλυμα διατίθεται σε ένα διαυγές, άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο των 15 ml με μπλε πώμα ασφάλειας από αλουμίνιο και μπλε πλαστικό αποσπώμενο πώμα.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο των 8 ml με πυκνό διάλυμα (160 mg docetaxel).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Sanofi Mature IP
54 rue La Boétie
75008 Paris
Γαλλία

Παρασκευαστές

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Γερμανία

ή
Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Ουγγαρία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Τέλ/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»
Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Тέλ/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi-aventis S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 - 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού

Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

ΟΔΗΓΟΣ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΜΕ ΤΟ TAXOTERE 160 mg/8 ml ΠΥΚΝΟ ΔΙΑΛΥΜΑ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣ ΕΓΧΥΣΗ

Είναι σημαντικό να διαβάσετε όλο το περιεχόμενο αυτής της οδηγίας, πριν από την προετοιμασία του TAXOTERE διάλυμα έγχυσης.

Συστάσεις για ασφαλή χειρισμό:

Η docetaxel είναι ένας αντινεοπλασματικός παράγοντας και, όπως συμβαίνει και με άλλες δυνητικά τοξικές ενώσεις, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία των διαλυμάτων της. Συνιστάται η χρήση γαντιών.

Σε περίπτωση που το πυκνό διάλυμα ή το διάλυμα έγχυσης TAXOTERE έρθουν σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως και επιμελώς με σαπούνι και νερό την περιοχή. Σε περίπτωση που έρθει σε επαφή με τους βλεννογόνους, πλυθείτε αμέσως και επιμελώς με νερό.

Προετοιμασία για την ενδοφλέβια χορήγηση:

Προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης

ΜΗΝ χρησιμοποιείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα της docetaxel που αποτελούνται από 2 φιαλίδια (πυκνό διάλυμα και διαλύτης) με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν (TAXOTERE 160 mg/8 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, το οποίο περιέχει μόνο 1 φιαλίδιο).

Το TAXOTERE 160 mg/8 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ΔΕΝ χρειάζεται προηγούμενη αραιώση με διαλύτη και είναι έτοιμο για προσθήκη στο διάλυμα έγχυσης.

- Κάθε φιαλίδιο είναι για μία χρήση και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες διατήρησης του υπό χρήση προϊόντος είναι ευθύνη του χρήστη. Μπορεί να χρειάζονται περισσότερα από ένα φιαλίδια του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση προκειμένου να ληφθεί η απαιτούμενη δόση για τον ασθενή. Για παράδειγμα, μία δόση των 140 mg docetaxel θα απαιτούσε 7 ml πυκνού διαλύματος docetaxel για την παρασκευή του διαλύματος.
- Αφαιρέστε με άσηπτο τρόπο την απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος έγχυσης με τη βοήθεια μιας βαθμονομημένης σύριγγας με προσαρμοσμένη μια βελόνα 21G.

Στο φιαλίδιο του TAXOTERE 160 mg/8 ml η συγκέντρωση της docetaxel είναι 20 mg/ml.

- Στη συνέχεια ενέστε μέσω μίας ένεσης (εφάπαξ) σε ένα σάκο ή σε μία φιάλη έγχυσης περιεκτικότητας 250 ml που περιέχει είτε 5% διάλυμα γλυκόζης είτε 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου. Εάν απαιτείται δόση μεγαλύτερη από 190 mg docetaxel, χρησιμοποιήστε ένα μέσο έγχυσης μεγαλύτερου όγκου προκειμένου η συγκέντρωση της docetaxel να μην υπερβεί τα 0,74 mg/ml.
- Αναμίξτε με το χέρι το περιεχόμενο του σάκου ή της φιάλης έγχυσης εφαρμόζοντας περιστροφικές κινήσεις.
- Από μικροβιολογική άποψη η ανασύσταση/αραιώση πρέπει να γίνεται σε ελεγχόμενες και άσηπτες συνθήκες και το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Μετά την προσθήκη στο σάκο έγχυσης σύμφωνα με τις οδηγίες, το διάλυμα έγχυσης της docetaxel είναι σταθερό για 6 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 6 ωρών (συμπεριλαμβανομένης της μίας ώρας χορήγησης της ενδοφλέβιας έγχυσης).

Επιπλέον, η φυσική και χημική σταθερότητα κατά τη χρήση του διαλύματος έγχυσης όταν αυτό έχει προετοιμαστεί σύμφωνα με τις οδηγίες έχει καταδειχτεί σε σάκους χωρίς PVC για διάστημα μέχρι 48 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεταξύ 2 και 8°C.

- Το διάλυμα έγχυσης docetaxel είναι υπερκορεσμένο, επομένως μπορεί να κρυσταλλωθεί με το πέρασμα του χρόνου. Εάν εμφανιστούν κρύσταλλοι, το διάλυμα δεν πρέπει πλέον να χρησιμοποιηθεί και πρέπει να απορριφθεί.
- Όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα που χορηγούνται παρεντερικά, το διάλυμα έγχυσης πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση, ενώ διαλύματα που έχουν καθιζήσει θα πρέπει να απορρίπτονται.

Απόρριψη:

Όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την αραιώση και τη χορήγηση πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις πρότυπες διαδικασίες. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.