

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Docetaxel Eugia 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon voor eenmalige dosis bevat 20 mg/ml docetaxel.

Elke 1 ml injectieflacon voor eenmalige dosis bevat 20 mg docetaxel.

Elke 4 ml injectieflacon voor eenmalige dosis bevat 80 mg docetaxel.

Elke 7 ml injectieflacon voor eenmalige dosis bevat 140 mg docetaxel.

Elke 8 ml injectieflacon voor eenmalige dosis bevat 160 mg docetaxel.

Hulpstof met bekend effect: Elke ml concentraat bevat 400 mg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Het concentraat is een heldere vaalgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Borstkanker

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

- operabele klierpositieve borstkanker
- operabele kliernegatieve borstkanker

Voor patiënten met operabele kliernegatieve borstkanker moet adjuvante behandeling beperkt worden tot patiënten die in aanmerking komen voor chemotherapie volgens internationaal vastgelegde criteria voor primaire therapie van vroege borstkanker (zie rubriek 5.1).

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

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

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

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

Niet-kleincellig longcarcinoom

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

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

Prostaatkarcinoom

Docetaxel Eugia in combinatie met prednison of prednisolon is bestemd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker. .

Docetaxel Eugia in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT), met of zonder prednison of prednisolon, is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker.

Adenocarcinoom van de maag

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

Hoofd-halscarcinoom

Docetaxel Eugia in combinatie met cisplatine en 5-fluoruracil is bestemd voor inductietherapie van patiënten met lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Voor borst-, niet-kleincellig long-, maag- en hoofd-halscarcinoom kan premedicatie gegeven worden bestaande uit een oraal corticosteroïd, zoals dexamethason 16 mg per dag (bijv. 8 mg 2 maal daags) gedurende 3 dagen, startend één dag voorafgaand aan de docetaxel behandeling, tenzij gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.4). Voor gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker is gezien het gelijktijdig gebruik van prednison of prednisolon, de aanbevolen dosering voor premedicatie oraal 8 mg dexamethason, 12 uur, 3 uur en 1 uur voor de docetaxel-infusie (zie rubriek 4.4).

Voor gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker, ongeacht het gelijktijdige gebruik van prednison of prednisolon, is het aanbevolen premedicatieschema oraal 8 mg dexamethason, 12 uur, 3 uur en 1 uur voor de docetaxelinfusie (zie rubriek 4.4).

G-CSF kan profylactisch gegeven worden om de kans op hematologische toxiciteit te verkleinen.

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

Borstkanker

Bij de adjuvante behandeling van operabel klierpositieve en kliernegatieveklier negatieve borstkanker is de aanbevolen dosering van docetaxel 75 mg/m² toegediend 1 uur na doxorubicine 50 mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² elke 3 weken gedurende 6 cycli (TAC-schema) (zie ook doseringsaanpassing tijdens behandeling). Voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd borstcarcinoom is de aanbevolen dosering van docetaxel 100 mg/m² bij monotherapie. In de

eerstelijnsbehandeling wordt docetaxel 75 mg/m² gegeven in combinatietherapie met doxorubicine (50 mg/m²).

In combinatie met trastuzumab is de aanbevolen dosering docetaxel 100 mg/m² elke 3 weken, waarbij trastuzumab wekelijks wordt toegediend. In het centrale onderzoek werd het initiële docetaxel infuus gestart op de dag na de eerste trastuzumab dosis. De vervolgdoses docetaxel worden toegediend direct na voltooiing van de trastuzumab infusie, als de voorgaande trastuzumab dosis goed werd verdragen. Voor trastuzumab dosering en -toediening, zie de Samenvatting van de Productkenmerken van trastuzumab.

In combinatie met capecitabine is de aanbevolen dosering docetaxel 75 mg/m² elke drie weken, gecombineerd met capecitabine 1250 mg/m² tweemaal daags (binnen 30 minuten na de maaltijd) gedurende 2 weken, gevolgd door een rustperiode van 7 dagen. Voor berekening van de dosis capecitabine volgens lichaamsoppervlak, zie de Samenvatting van de Productkenmerken van capecitabine.

Niet-kleincellig longcarcinoom

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

Prostaatkarcinoom

Gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker

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

Gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker

De aanbevolen dosis docetaxel is 75 mg/m² elke 3 weken gedurende 6 cycli. Prednison of prednisolon 5 mg oraal tweemaal daags kan continu worden toegediend.

Adenocarcinoom van de maag

De aanbevolen dosis docetaxel is 75 mg/m² als een 1-uur-durend infuus, gevolgd door 75 mg/m² cisplatine als een 1- tot 3-uur-durend infuus (beide alleen gegeven op dag 1), gevolgd door 750 mg/m² 5-fluoruracil per dag als een 24-uur-durende continue infusie voor 5 dagen, gestart na de beëindiging van de cisplatine infusie.

De behandeling dient elke 3 weken herhaald te worden. Patiënten dienen premedicatie te ontvangen met anti-emetica en voldoende hydratatie voor de cisplatinetoediening. Profylactisch G-CSF dient gebruikt te worden om het risico op hematologische toxiciteit te verminderen (zie ook “Doseringsaanpassingen tijdens behandeling”).

Hoofd-halscarcinoom

Patiënten dienen premedicatie te ontvangen met anti-emetica en voldoende hydratatie (zowel vóór als na de cisplatinetoediening). Profylactisch G-CSF kan gebruikt worden om het risico op hematologische toxiciteit te verminderen. In de studies TAX 323 en TAX 324 ontvingen alle patiënten in de docetaxel-arm profylactisch antibiotica.

- Inductiechemotherapie gevolgd door radiotherapie (TAX 323): Voor de inductietherapie van inoperabel, lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofdhalsg gebied (SCCHN), is de aanbevolen dosering 75 mg/m² docetaxel als een 1-uur-durende infusie, gevolgd door 75 mg/m² cisplatine als een 1-uur-durend infuus gegeven op dag 1, gevolgd door 750 mg/m² 5-fluoruracil per dag als continue infuus gedurende vijf dagen. Dit schema dient elke 3 weken toegediend te worden gedurende 4 cycli. Na chemotherapie dienen patiënten radiotherapie te ontvangen.
- Inductiechemotherapie gevolgd door chemoradiotherapie (TAX 324): Voor de inductietherapie van patiënten met lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom (technisch inoperabel, kleine kans op

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

Zie voor dosisaanpassingen van cisplatine en 5-fluoruracil de bijbehorende Samenvatting van de Productkenmerken.

Dosisaanpassingen tijdens de behandeling

Algemeen

Docetaxel dient te worden toegediend indien het neutrofielenaantal ten minste 1500 cellen/mm³ bedraagt. Bij patiënten die tijdens behandeling met docetaxel febriele neutropenie, neutrofielenaantal < 500 cellen/mm³ gedurende meer dan één week, ernstige of cumulatieve huidreacties dan wel ernstige perifere neuropathie ondervonden, dient de dosering te worden verlaagd van 100 mg/m² naar 75 mg/m² en/of van 75 naar 60 mg/m². Indien de patiënt deze reacties blijft ondervinden bij een dosering van 60 mg/m² dient de behandeling te worden gestaakt.

Adjuvante therapie bij borstkanker

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

In combinatie met cisplatine

Voor patiënten die gestart zijn op docetaxel 75 mg/m² in combinatie met cisplatine en bij wie de nadir van de plaatjestelling gedurende de duur van de therapie onder de 25.000 cellen/mm³ ligt, of bij patiënten die een febriele neutropenie ontwikkelen, of bij patiënten met ernstige niet-hematologische toxiciteit, dient de docetaxel dosering in volgende behandelingen gereduceerd te worden tot 65 mg/m².

Voor aanpassingen van de cisplatine dosering, zie de corresponderende samenvatting van de productkenmerken.

In combinatie met capecitabine

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

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

In combinatie met cisplatine en 5-fluoruracil

Indien een episode van febriele neutropenie, verlengde neutropenie of neutropenische infectie optreedt ondanks het gebruik van G-CSF, dient de dosering docetaxel verlaagd te worden van 75 naar 60 mg/m². Indien volgende episodes van gecompliceerde neutropenie optreden, dient de dosis docetaxel verlaagd te

worden van 60 naar 45 mg/m². In geval van trombocytopenie graad 4, dient de dosis docetaxel verlaagd te worden van 75 naar 60 mg/m². Patiënten dienen niet opnieuw behandeld te worden met docetaxelcycli totdat het neutrofielenaantal hersteld is tot > 1500 cellen/mm³ en het bloedplaatjesaantal hersteld is tot > 100.000 cellen/mm³. Indien deze toxiciteit aanhoudt, dient de behandeling gestaakt te worden (zie rubriek 4.4).

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

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

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

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

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Op basis van farmacokinetische gegevens van docetaxel bij 100 mg/m² als monotherapie is bij patiënten met zowel transaminasen (ALAT en/of ASAT) hoger dan 1,5 maal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) als met alkalische fosfatase hoger dan 2,5 maal de ULN, de aanbevolen dosering van docetaxel 75 mg/m² (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Bij patiënten met serum bilirubine > ULN en/of ALAT en ASAT > 3,5 maal de ULN alsmede alkalische fosfatase > 6 maal de ULN, kan geen dosisverlaging worden aanbevolen en dient docetaxel niet te worden gebruikt, tenzij strikt geïndiceerd. Voor de behandeling van patiënten met adenocarcinoom van de maag in combinatie met cisplatine en 5-fluoruracil, sloot de centrale klinische studie patiënten uit met ALAT en/of ASAT > 1,5 x ULN geassocieerd met alkalische fosfatase > 2,5 x ULN en bilirubine > 1 x ULN; voor deze patiënten kunnen geen dosisaanpassingen aanbevolen worden en dient docetaxel niet gebruikt te worden, tenzij strikt noodzakelijk. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met verminderde leverfunctie die werden behandeld met docetaxel in combinatie over de andere indicaties.

Dit product bevat 400 mg ethanol per ml concentraat. Hier dient rekening mee te worden gehouden bij hoogrisicopatiënten, zoals patiënten met een leveraandoening.

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van Docetaxel Eugia bij nasofaryngeaal carcinoom bij kinderen van 1 maand tot minder dan 18 jaar werden nog niet vastgesteld. Er is geen relevant gebruik van Docetaxel Eugia in de pediatrische populatie voor de indicaties borstkanker, niet-kleincellige longkanker, prostaatkanker, maagcarcinoom en hoofd- en nekanker, minder gedifferentieerde nasofaryngeaal carcinoom van type II en III niet inbegrepen.

Ouderen

Op basis van populatie-farmacokinetische gegevens zijn er geen specifieke instructies voor het gebruik bij ouderen. In combinatie met capecitabine, bij patiënten van 60 jaar of ouder, wordt een reductie van de startdosis van capecitabine tot 75% aanbevolen (zie Samenvatting van de Productkenmerken van capecitabine).

Wijze van toediening

Voor instructies voor bereiding en toediening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Docetaxel mag niet gebruikt worden bij patiënten die bij aanvang van de therapie een neutrofielenaantal van < 1.500 cellen/ mm^3 hebben.
- Docetaxel mag niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen daar er geen gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.2 en 4.4).
- Contra-indicaties voor overige middelen zijn ook van toepassing, als deze gecombineerd worden met docetaxel.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Hematologie

Neutropenie is de meest frequent optredende bijwerking van docetaxel. Neutrofielnadirs vonden na een mediane duur van 7 dagen plaats maar dit interval kan korter zijn bij intensief voor behandelde patiënten. Bij alle patiënten die docetaxel toegediend krijgen dienen frequente bepalingen van het totale aantal bloedcellen te worden uitgevoerd. Patiënten dienen pas verder te worden behandeld met docetaxel nadat het neutrofielenaantal is hersteld tot ≥ 1500 cellen/ mm^3 (zie rubriek 4.2).

In het geval dat tijdens een kuur van de docetaxel behandeling ernstige neutropenie (< 500 cellen/ mm^3 gedurende zeven of meer dagen) optreedt, wordt aangeraden de dosering van de volgende kuren te verlagen of passende symptomatische maatregelen te nemen (zie rubriek 4.2).

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

Bij patiënten behandeld met docetaxel in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide (TAC), traden febriele neutropenie en/of neutropenische infecties op met lagere percentages dan bij patiënten die primaire G-CSF profylaxe kregen. Primaire G-CSF profylaxe moet overwogen worden bij patiënten die adjuvante therapie met TAC krijgen tegen borstkanker om het risico op gecompliceerde neutropenie (febriele neutropenie, langdurige neutropenie of neutropenische infectie) te verkleinen. Patiënten die TAC krijgen, moeten onder nauwlettend toezicht gehouden worden (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Gastro-intestinale reacties

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met neutropenie, in het bijzonder zij die risico lopen op het ontwikkelen van gastro-intestinale complicaties. Hoewel de meerderheid van de gevallen optrad tijdens de eerste of tweede cyclus van het schema met docetaxel, kon zich op ieder moment enterocolitis

ontwikkelen. Dit kon fataal zijn, zelfs al op de eerste dag van optreden. Patiënten dienen nauwgezet te worden gemonitord op vroege tekenen van ernstige gastro-intestinale toxiciteit (zie rubrieken 4.2, 4.4 Hematologie, en 4.8).

Overgevoeligheidsreacties

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

Patiënten die eerder een overgevoeligheidsreactie hadden op paclitaxel lopen mogelijk risico op het ontwikkelen van een overgevoeligheidsreactie op docetaxel, waaronder ernstigere overgevoeligheidsreacties. Deze patiënten dienen zorgvuldig te worden gemonitord tijdens instelling van behandeling met docetaxel.

Huidreacties

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

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en acute veralgemeende eczematuze pustula (AGEP) werden gemeld bij behandeling met docetaxel. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en moeten nauwkeurig worden opgevolgd. Indien er tekenen en symptomen worden waargenomen die suggestief zijn voor deze reacties, moet stopzetting van de docetaxelbehandeling worden overwogen.

Vochtretentie

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

Ademhalingsstelselaandoeningen

Acuut ademnoodsyndroom, interstitiële pneumonie/pneumonitis, interstitiële longaandoening, longfibrose en ademhalingsstilstand werden gemeld en kunnen fatale gevolgen hebben. Gevallen van stralingspneumonitis werden gemeld bij patiënten die gelijktijdig radiotherapie krijgen.

Als er nieuwe longensymptomen ontstaan of als reeds aanwezige symptomen erger worden, moeten de patiënten direct onderzocht en nauwlettend gevolgd en op de aangewezen manier behandeld worden. Onderbreking van de docetaxeltherapie is aanbevolen tot er een diagnose gesteld is. Vroege inzet van ondersteunende maatregelen kan helpen om de toestand te verbeteren. Het voordeel van het hervatten van de docetaxelbehandeling moet zorgvuldig geëvalueerd worden.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

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

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

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

Patiënten met nierfunctiestoornissen

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

Centrale zenuwstelsel

De ontwikkeling van ernstige perifere neurotoxiciteit vereist een dosisverlaging (zie rubriek 4.2). Aangezien Docetaxel Eugia alcohol bevat (400 mg ethanol per ml concentraat), dienen mogelijke effecten op het centrale zenuwstelsel en andere effecten overwogen te worden.

Cardiale toxiciteit

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

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

Ventriculaire aritmie, waaronder ventriculaire tachycardie (soms fataal), is gemeld bij patiënten die werden behandeld met docetaxel als onderdeel van een combinatiebehandeling, met inbegrip van doxorubicine, 5-fluorouracil en/of cyclofosfamide (zie rubriek 4.8).

Evaluatie van de hartfunctie bij aanvang wordt aanbevolen.

Oogaandoeningen

Cystoïde maculair oedeem (CMO) werd gemeld bij patiënten behandeld met docetaxel. Patiënten met zichtstoornissen moeten zo snel mogelijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Als de diagnose van CMO wordt gesteld, moet de docetaxelbehandeling stopgezet worden en de geschikte behandeling ingezet worden (zie rubriek 4.8).

Tweede primaire maligniteiten

Tweede primaire maligniteiten zijn gemeld wanneer docetaxel werd gegeven in combinatie met behandelingen tegen kanker waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met tweede primaire maligniteiten. Tweede primaire maligniteiten (waaronder acute myeloïde leukemie, myelodysplastisch syndroom en non-Hodgkin-lymfoom) kunnen enkele maanden of jaren na docetaxel-bevattende therapie optreden. Patiënten moeten worden gemonitord op tweede primaire maligniteiten (zie rubriek 4.8).

Tumorlyssyndroom

Tumorlyssyndroom is gemeld bij het gebruik van docetaxel na de eerste of tweede cyclus (zie rubriek 4.8). Patiënten die risico lopen op tumorlyssyndroom (bv. patiënten met verminderde nierfunctie, hyperurikemie, een omvangrijke tumor, snelle progressie) dient men nauwgezet te controleren. Aanbevolen

wordt om uitdroging te corrigeren en hoge urinezuurwaarden te behandelen voordat de behandeling wordt opgestart.

Overige

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de behandeling en tot twee maanden na het einde van de behandeling met docetaxel anticonceptieve maatregelen nemen. Mannen moeten tijdens de behandeling en tot vier maanden na het einde van de behandeling met docetaxel anticonceptieve maatregelen nemen. (zie rubriek 4.6).

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

Aanvullende waarschuwingen voor gebruik in adjuvante behandeling van borstkanker

Gecompleceerde neutropenie

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

Gastro-intestinale reacties

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

Congestief hartfalen (CHF)

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

Patiënten met 4 of meer positieve klieren

Aangezien het waargenomen voordeel bij patiënten met 4+ klieren niet statistisch significant was voor ziektevrrije overleving (DFS) en algemene overleving (OS, overall survival), was de positieve voordeel/risicoverhouding voor TAC bij patiënten met 4+ klieren niet bewezen bij de eindanalyse (zie rubriek 5.1).

Ouderen

Waarschuwingen voor gebruik bij adjuvante behandeling van borstkanker

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

Waarschuwingen voor gebruik bij castratieresistente prostaatkanker

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

Waarschuwingen voor gebruik bij hormoongevoelige prostaatkanker

Van de 545 patiënten die werden behandeld met docetaxel elke 3 weken in een hormoongevoelige

prostaatkankerstudie (STAMPEDE), waren 296 patiënten 65 jaar of ouder en 48 patiënten 75 jaar of ouder. Meer patiënten van ≥ 65 jaar in de docetaxelgroep meldden overgevoeligheidsreacties, neutropenie, anemie, vochtretentie, dyspneu en nagelveranderingen in vergelijking met patiënten jonger dan 65 jaar. Geen van deze toenames in frequentie bereikte 10% verschil met de controlegroep. Bij patiënten die 75 jaar of ouder waren, werden, in vergelijking met jongere patiënten, neutropenie, anemie, diarree, dyspneu en infectie van de bovenste luchtwegen gemeld met een hogere incidentie (ten minste 10% hoger).

Waarschuwingen voor gebruik bij adenocarcinoom van de maag

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

Hulpstoffen

Ethanol

Docetaxel Eugia bevat 400 mg ethanol per ml concentraat.

Dit geneesmiddel bevat 400 mg alcohol (ethanol) in elke injectieflacon, overeenkomend met 51 vol%. De hoeveelheid in de injectieflacon met 1 ml van dit geneesmiddel komt overeen met 10 ml bier of 4,16 ml wijn.

Dit geneesmiddel bevat 1600 mg alcohol (ethanol) in elke injectieflacon, overeenkomend met 51 vol%. De hoeveelheid in de injectieflacon met 4 ml van dit geneesmiddel komt overeen met 40 ml bier of 16,67 ml wijn.

Dit geneesmiddel bevat 2800 mg alcohol (ethanol) in elke injectieflacon, overeenkomend met 51 vol%. De hoeveelheid in de injectieflacon met 7 ml van dit geneesmiddel komt overeen met 70 ml bier of 29,17 ml wijn.

Dit geneesmiddel bevat 3200 mg alcohol (ethanol) in iedere flacon, wat overeenkomt met 51 vol%. De hoeveelheid in een flacon van 8 ml van dit geneesmiddel komt overeen met 80 ml bier of 33,33 ml wijn.

Dit kan schadelijk zijn bij patiënten die alcoholist zijn.

Hiermee moet rekening gehouden worden bij zwangere of borstvoeding gevende vrouwen, kinderen en groepen met een hoog risico zoals patiënten met een leveraandoening of epilepsie.

Er moet aandacht worden geschonken aan de mogelijke effecten op het centrale zenuwstelsel..

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Uit *in vitro* studies is gebleken dat het metabolisme van docetaxel kan worden beïnvloed door de gelijktijdige toediening van stoffen die cytochroom P450-3A induceren, remmen of er door gemetaboliseerd worden (en dus de enzymen competitief kunnen remmen) zoals cyclosporine, ketoconazol

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

Bij combinatie met CYP3A4-remmers kunnen de docetaxelbijwerkingen toenemen als gevolg van een vertraagd metabolisme. Als gelijktijdig gebruik van een sterke CYP3A4-remmer (bv. ketoconazol, itraconazol, claritromycine, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine en voriconazol) niet vermeden kan worden, is nauwlettend toezicht raadzaam en een dosisaanpassing van docetaxel kan aangewezen zijn tijdens de behandeling met de sterke CYP3A4-remmer (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetisch onderzoek met 7 patiënten leidt de gelijktijdige toediening van docetaxel met de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol tot een significante vermindering van de docetaxelklaring met 49%.

De farmacokinetiek van docetaxel in aanwezigheid van prednison werd bestudeerd bij patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker. Docetaxel wordt afgebroken door CYP3A4 en prednison is een bekende inductor van CYP3A4. Er werd geen statistisch significant effect van prednison op de farmacokinetiek van docetaxel waargenomen.

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

De farmacokinetiek van docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide werden niet beïnvloed door gelijktijdige toediening. Beperkte data afkomstig van één enkele ongecontroleerde studie suggereerde een interactie tussen docetaxel en carboplatine. Indien gecombineerd met docetaxel, was de klaring van carboplatine ongeveer 50% hoger dan eerder gerapporteerde waarden bij carboplatine monotherapie.

Docetaxel Eugia 20 mg/ml bevat 400 mg ethanol per ml concentraat. Bij hogere doses (7,5 ml concentraat (150 mg) bevat 3 gram ethanol)) kan de hoeveelheid alcohol het effect van andere geneesmiddelen beïnvloeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en mannen die docetaxel krijgen, moet worden geadviseerd om niet zwanger te worden en geen kind te verwekken. Indien dit toch gebeurt, moet de behandelend arts onmiddellijk worden geïnformeerd.

Wegens het genotoxisch risico van docetaxel (zie rubriek 5.3) moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd tijdens de behandeling en tot twee maanden na het einde van de behandeling met docetaxel een effectieve anticonceptiemethode gebruiken. Mannen moeten tijdens de behandeling en tot vier maanden na het einde van de behandeling met docetaxel een effectieve anticonceptiemethode gebruiken.

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is naar voren gekomen dat docetaxel de vruchtbaarheid van mannen kan aantasten (zie rubriek 5.3). Daarom moeten mannen die behandeld worden met docetaxel advies inwinnen over het conserveren van sperma vóór de behandeling.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Docetaxel Eugia bevat 400 mg ethanol per ml concentraat

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel en de bijwerkingen van het product kunnen een nadelig effect hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Patiënten dienen derhalve te worden gewaarschuwd voor de potentiële gevolgen die de hoeveelheid alcohol en de bijwerkingen van dit geneesmiddel hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, en te worden geadviseerd niet te rijden of machines te bedienen als zij deze bijwerkingen tijdens de behandeling ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel voor alle indicaties.

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

- 1312 en 121 patiënten die werden behandeld met respectievelijk 100 mg/m² en 75 mg/m² docetaxel als monotherapie.
- 258 patiënten die met docetaxel in combinatie met doxorubicine werden behandeld.
- 406 patiënten die docetaxel kregen in combinatie met cisplatine.
- 92 patiënten die docetaxel kregen in combinatie met trastuzumab.
- 255 patiënten die docetaxel kregen in combinatie met capecitabine.
- 322 patiënten (TAX327) die docetaxel kregen in combinatie met prednison of prednisolon (klinisch relevante behandelinggerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven).
- 1276 patiënten (744 en 532 in respectievelijk TAX 316 en GEICAM 9805) die docetaxel kregen in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide (klinisch relevante behandelinggerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven).
- 300 patiënten met adenocarcinoom van de maag (221 patiënten in fase III van de studie en 79 patiënten in fase II) die docetaxel kregen in combinatie met cisplatine en 5-fluoruracil (klinisch relevante behandelinggerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven)
- 174 en 251 hoofd-halscarcinoompatiënten die docetaxel kregen in combinatie met cisplatine en 5-fluoruracil (klinisch relevante behandelinggerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven).
- 545 patiënten (STAMPEDE-studie) die docetaxel kregen in combinatie met prednison of prednisolon en ADT.

Deze bijwerkingen zijn beschreven, gebruik makend van de NCI Common Toxicity Criteria (graad 3 = G3; graad 3-4 = G3/4; graad 4 = G4) en de COSTART en MedDRA terminologie. De aanduiding van de frequentie is als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De meest frequent optredende bijwerkingen van docetaxel alleen zijn neutropenie (die reversibel en niet-cumulatief was; de mediane dag tot aan de nadir was 7 dagen en de mediane duur van ernstige neutropenie (< 500 cellen/mm³) was 7 dagen), anemie, alopecie, misselijkheid, braken, stomatitis, diarree en asthenie.

De ernst van de bijwerkingen van docetaxel kan verhoogd zijn, wanneer docetaxel in combinatie met andere chemotherapeutische middelen wordt gegeven.

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

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

Voor de combinatie met ADT en met prednison of prednisolon (STAMPEDE-studie), worden de bijwerkingen die optraden tijdens de 6 behandelingscycli met docetaxel en met een minimaal 2% hogere incidentie in de docetaxelgroep vergeleken met de controlegroep, gepresenteerd aan de hand van de CTCAE-beoordelingsschaal.

De volgende bijwerkingen zijn vaak gerapporteerd met docetaxel:

Immuunsysteemaandoeningen

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

Zenuwstelselaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Reversibele huidreacties zijn waargenomen en werden in het algemeen als licht tot matig beschouwd. Reacties werden gekenmerkt door een rash inclusief lokale erupties voornamelijk op de voeten en handen (inclusief ernstig hand-voetsyndroom), maar ook op de armen, gezicht of borstkas, en zijn vaak geassocieerd met pruritus. Over het algemeen traden erupties op binnen een week na infusie met docetaxel. Ernstige symptomen zoals erupties die werden gevolgd door desquamatie, die zelden leidden tot onderbreking of stopzetten van de behandeling met docetaxel, zijn minder frequent gemeld (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Ernstige aandoeningen van de nagel worden gekenmerkt door hypo- of hyperpigmentatie en soms pijn en onycholyse.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Reacties op de plaats van infusie waren in het algemeen mild en bestonden uit hyperpigmentatie, ontsteking, rode of droge huid, flebitis of extravasatie en zwelling van de vene. Vochtretentie inclusief bijwerkingen zoals perifeer oedeem en minder frequent pleurale effusie, pericardiale effusie, ascites en gewichtstoename zijn gerapporteerd. Het perifeer oedeem begint meestal bij de lage extremiteiten en kan gegeneraliseerd worden met een gewichtstoename van 3 kg of meer. Vochtretentie is cumulatief in incidentie en ernst (zie rubriek 4.4).

Opsommende tabel van de bijwerkingen bij borstkanker voor docetaxel 100 mg/m² alleen:

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
----------------------------------	--------------------------	----------------------------------	----------------------------------

	bijwerkingen		
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties (G3/4: 5,7%; inclusief sepsis en pneumonie, fataal in 1,7%)	Infectie gerelateerd aan G4 neutropenie (G3/4: 4,6%)	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie (G4: 76,4%); Anemie (G3/4: 8,9%); Febriele neutropenie	Trombocytopenie (G4: 0,2%)	
Immuunsysteem	Hypersensitiviteit (G3/4: 5,3%)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia		
Zenuwstelselaandoeningen	Perifeer sensorische Neuropathie (G3: 4,1%); Perifeer motorische Neuropathie (G3/4: 4%); Dysgeusie (ernstig 0,07%)		
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 0,7%)	Hartfalen
Bloedvataandoeningen		Hypotensie; Hypertensie; Hemorragie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu (ernstig 2,7%)		
Maagdarmstelselaandoeningen	Stomatitis (G3/4: 5,3%); Diarree (G3/4: 4%); Misselijkheid (G3/4: 4%); Braken (G3/4: 3%)	Constipatie (ernstig 0,2%); Buikpijn (ernstig 1%); Gastrointestinale hemorragie (ernstig 0,3%)	Oesofagitis (ernstig: 0,4%)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Huidreactie (G3/4: 5,9%); Nagelaandoeningen (ernstig 2,6%)		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie (ernstig 1,4%)	Artralgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vochtretentie (ernstig: 6,5%), Asthenie (ernstig 11,2%); Pijn	Reactie op de infusieplaats; Pijn op de borst niet gerelateerd aan het hart (ernstig 0,4%)	
Onderzoeken		G3/4 Verhoogd bloed bilirubine (<5%); G3/4 Verhoogd bloed alkalische fosfatase (<4%); G4/4 Verhoogd AST (<3%); G3/4 Verhoogd ALT (<2%)	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen bij borstkanker voor docetaxel 100 mg/m² alleen:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: bloedingen gerelateerd aan graad 3/4 trombocytopenie.

Zenuwstelselaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

Opsommende tabel van de bijwerkingen bij niet-kleincellige longkanker voor docetaxel 75 mg/m² alleen:

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

Opsommende tabel van de bijwerkingen bij borstkanker voor docetaxel 75 mg/m² in combinatie met doxorubicine:

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 7,8%)		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G4: 91,7%); Anemie (G3/4: 9,4%); Febriële neutropenie;		

	Trombocytopenie (G4: 0,8%)		
Immuunsysteemaandoeningen		Hypersensitiviteit (G3/4: 1,2%)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexia	
Zenuwstelselaandoeningen	Perifeer sensorische neuropathie (G3: 0,4%)	Perifeer motorische neuropathie (G3/4: 0,4%)	
Hartaandoeningen		Hartfalen; Aritmie (niet ernstig)	
Bloedvataandoening			Hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 5%); Stomatitis (G3/4: 7,8%); Diarree (G3/4: 6,2%); Braken (G3/4: 5%); Constipatie		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Nagelaandoeningen (ernstig 0,4%); Huidreactie (niet ernstig)		
Skeletspierstelselen bindweefselaandoeningen		Myalgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (ernstig 8,1%); Vochttretentie (ernstig 1,2%); Pijn	Reactie op de infusieplaats	
Onderzoeken		Verhoogd G3/4 bloed bilirubine (< 2,5%); Verhoogd G3/4 bloed alkalische fosfatase (< 2,5%)	Verhoogd G3/4 AST (< 1%); Verhoogd G3/4 ALT (< 1%)

Opsommende tabel van de bijwerkingen bij niet-kleincellige longkanker voor docetaxel 75 mg/m² in combinatie met cisplatine:

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

	3,7%); Perifeer motorische neuropathie (G3/4: 2%)		
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 0,7%)	Hartfalen
Bloedvataandoeningen		Hypotensie (G3/4: 0,7%)	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 9,6%); Braken (G3/4: 7,6%); Diarree (G3/4: 6,4%); Stomatitis (G3/4: 2%)	Constipatie	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Nagel-aandoeningen (ernstig 0,7%); Huidreactie (G3/4: 0,2%)		
Skeletspierstelselen bindweefselaandoeningen	Myalgie (ernstig 0,5%)		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Astenie (ernstig 9,9%); Vochtretentie (ernstig 0,7%); Koorts (G3/4: 1,2%)	Reactie op de infusieplaats; Pijn	
Onderzoeken		Verhoogd G3/4 bloed bilirubine (2,1%); Verhoogd G3/4 ALT (1,3%)	Verhoogd G3/4 AST (0,5%); Verhoogd G3/4 bloed alkalische fosfatase (0,3%)

Opsommende tabel van de bijwerkingen bij borstkanker voor docetaxel 100 mg/m² in combinatie met trastuzumab:

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

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

Beschrijving van *bepaalde* bijwerkingen bij borstkanker voor docetaxel 100 mg/m² in combinatie met trastuzumab

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

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

Hartaandoeningen

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

Opsomvende tabel van de bijwerkingen bij borstkanker voor docetaxel 75 mg/m² in combinatie met capecitabine:

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen		Orale candidiasis (G3/4: < 1%)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G3/4: 63%); Anemie (G3/4: 10%)	Trombocytopenie (G3/4: 3%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 1%); Afgenomen eetlust	Dehydratie (G3/4: 2%);
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie (G3/4: < 1%); Paresthesie (G3/4: < 1%)	Duizeligheid; Hoofdpijn (G3/4: < 1%); Perifere neuropathie
Oogaandoeningen	Toegenomen traanafscheiding	
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Pijn in strottenhoofd/keel (G3/4: 2%)	Dyspneu (G3/4: 1%); Hoesten (G3/4: < 1%); Epistaxis (G3/4: < 1%)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Stomatitis (G3/4: 18%);	Pijn in de bovenbuik;

	Diarree (G3/4: 14%); Misselijkheid (G3/4: 6%); Braken (G3/4: 4%); Constipatie (G3/4: 1%); Buikpijn (G3/4: 2%); Dyspepsie	Droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hand-voetsyndroom (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Nagelaandoeningen (G3/4: 2%)	Dermatitis; Erythemateuze uitslag (G3/4: < 1%); Nagelverkleuring; Onycholyse (G3/4: 1%)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie (G3/4: 2%); Artralgie (G3/4: 1%)	Pijn in de extremiteiten (G3/4: < 1%); Rugpijn (G3/4: 1%);
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (G3/4: 3%); Pyrexie (G3/4: 1%); Moeheid/zwakte (G3/4: 5%); Perifeer oedeem (G3/4: 1%)	Lethargie; Pijn
Onderzoeken		Gewichtsverlies; Verhoogd bloed bilirubine (G3/4: 9%)

Opsommende tabel van de bijwerkingen bij gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker voor docetaxel 75 mg/m² in combinatie met prednison of prednisolon:

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 3,3%)	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G3/4: 32%); Anemie (G3/4: 4,9%)	Trombocytopenie (G3/4: 0,6%); Febriele neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen		Hypersensitiviteit (G3/4: 0,6%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Zenuwstelselaandoeningen	Perifeer sensorische neuropathie (G3/4: 1,2%), Dysgeusie (G3/4: 0%)	Perifeer motorische neuropathie (G3/4: 0%)
Oogaandoeningen		Toegenomen traanafscheiding (G3/4: 0,6%)
Hartaandoeningen		Afname linkerventrikelfunctie (G3/4: 0,3%)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspneu (G3/4: 0,6%); Hoesten (G3/4: 0%)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 2,4%); Diarree (G3/4: 1,2%); Stomatitis/faryngitis (G3/4: 0,9%); Braken (G3/4: 1,2%)	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Nagelaandoeningen (niet ernstig)	Exfoliatieve uitslag (G3/4: 0,3%)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie (G3/4: 0,3%); Myalgie (G3/4: 0,3%)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid (G3/4: 3,9%); Vochtretentie (ernstig 0,6%)	

Getabelleerde lijst van bijwerkingen bij hoog-risico lokaal gevorderde of gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker voor Docetaxel 75 mg/m² in combinatie met prednison of

prednisolon en ADT (STAMPEDE-studie)

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G3/4: 12%) Anemie Febriele neutropenie (G3/4: 15%)	
Immuunsysteemaandoeningen		Hypersensitiviteit (G3/4: 1%)
Endocriene aandoeningen		Diabetes (G3/4: 1%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexia
Psychische stoornissen	Slapeloosheid (G3: 1%)	
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere sensorische neuropathie (≥G3: 2%) ^a Hoofdpijn	Duizeligheid
Oogaandoeningen		Wazig zien
Hartaandoeningen		Hypotensie (G3: 0%)
Ademhalingsstelsel-, borstkas-en mediastinumaandoeningen	Dyspneu (G3: 1%) Hoesten (G3: 0%) Infectie van de bovenste luchtwegen (G3: 1%)	Faryngitis (G3: 0%)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree (G3: 3%) Stomatitis (G3: 0%) Constipatie (G3: 0%) Misselijkheid (G3: 1%) Dyspepsie Buikpijn (G3: 0%) Flatulentie	Braken (G3: 1%)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia (G3: 3%) ^a Nagelveranderingen (G3: 1%)	Uitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Lethargie (G3/4: 2%) Griepachtige symptomen (G3: 0%) Asthenie (G3: 0%) Vochtretentie	Koorts (G3: 1%) Orale candidiasis Hypocalciëmie (G3: 0%) Hypofosfatemie (G3/4: 1%) Hypokaliëmie (G3: 0%)

^a Uit het GETUG AFU15 onderzoek

Opsommende tabel van de bijwerkingen voor adjuvante therapie met docetaxel 75mg/m² in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide bij patiënten met klierpositieve (TAX316) en kliernegatieve (GEICAM9805) borstkanker – samengevoegde gegevens:

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 2,4%); Neutropene infectie (G3/4: 2,6%)		
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Anemie (G3/4: 4,3%); Neutropenie (G3/4:		

	59,2%); Trombocytopenie (G3/4: 2,0%); Febriele neutropenie (G3/4: n.v.t.)		
Immuunsysteem-aandoeningen		Hypersensitiviteit (G3/4: 0,6%)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie (G3/4: 0,6%); Perifeer sensorische neuropathie (G3/4: <0,1%)	Perifeer motorische neuropathie (G3/4: 0%);	Syncope (G3/4: 0%); Neurotoxiciteit (G3/4: 0%); Somnolentie (G3/4: 0%)
Oogaandoeningen	Conjunctivitis (G3/4: <0,1%)	Verhoogde traanafscheiding (G3/4: 0,1%)	
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 0,2%)	
Bloedvataandoeningen	Opvlieger/blozen (G3/4: 0,5%)	Hypotensie (G3/4: 0%); Flebitis (G3/4: 0%)	Lymfoedeem (G3/4: 0%)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoesten (G3/4: 0%)	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 5,0%); Stomatitis (G3/4: 6,0%); Braken (G3/4: 4,2%); Diarree (G3/4: 3,4%); Constipatie (G3/4: 0,5%)	Buikpijn (G3/4: 0,4%)	Colitis/enteritis/grote darmperforatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia (aanhoudend: <3%); Huidaan-doening (G3/4: 0,6%); Nagelaandoeningen (G3/4: 0,4%)		
Skeletspierstelsel- en Bindweefsel-aandoeningen	Myalgie (G3/4: 0,7%); Artralgie (G3/4: 0,2%)		
Voortplantingsstelselen borstaandoeningen	Amenorroe (G3/4: n.v.t.)		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (G3/4: 10%); Koorts (G3/4: n.v.t.); Perifeer oedeem (G3/4: 0,2%)		
Onderzoeken		Gewichtstoename G3/4: 0%); Gewichtsafname (G3/4: 0,2%)	

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

Zenuwstelselaandoeningen

In het TAX316-onderzoek begon perifeer sensorische neuropathie tijdens de behandelingsperiode en duurde deze voort tijdens de follow-upperiode bij 84 patiënten (11,3%) in de TAC-arm en bij 15 patiënten (2%) in de FAC-arm. Aan het einde van de follow-upperiode (mediane follow-up tijd van 8 jaar) werd perifeer sensorische neuropathie waargenomen als voortdurend bij 10 patiënten (1,3%) in de TAC-arm en bij 2 patiënten (0,3%) in de FAC-arm.

In het GEICAM 9805-onderzoek bleef de perifeer sensorische neuropathie die begon tijdens de behandelingsperiode, voortduren tijdens de follow-upperiode bij 10 patiënten (1,9%) in de TAC-arm en bij 4 patiënten (0,8%) in de FAC-arm. Aan het einde van de follow-upperiode (mediane follow-up tijd van 10 jaar en 5 maanden) werd perifeer sensorische neuropathie waargenomen als voortdurend bij 3 patiënten (0,6%) in de TAC-arm en bij 1 patiënt (0,2%) in de FAC-arm.

Hartaandoeningen

In onderzoek TAX316 kregen 26 patiënten (3,5%) in de TAC -arm en 17 patiënten (2,3%) in de FAC -arm congestief hartfalen. Bij alle patiënten in elke arm behalve één werd meer dan 30 dagen na de behandelingsperiode de diagnose van CHF gesteld. Twee Patiënten in de TAC -arm en 4 patiënten in de FAC -arm overleden door hartfalen. In onderzoek GEICAM9805 kregen 3 patiënten (0,6%) in de TAC-arm en 3 patiënten in de FAC-arm (0,6%) congestief hartfalen tijdens de controleperiode. Aan het einde van de follow-upperiode (feitelijke mediane follow-up tijd van 10 jaar en 5 maanden) had geen enkele patiënt in de TAC-arm CHF overleed 1 patiënt in de TAC-arm door gedilateerde cardiomyopathie en werd CHF waargenomen als voortdurend bij 1 patiënt (0,2%) in de FAC-arm.

Huid- en onderhuidaandoeningen

In onderzoek TAX316, werd alopecia gemeld die aanhield in de controleperiode na het einde van de chemotherapie bij 687 van 744 TAC-patiënten (92.3%) en 645 van 736 FAC-patiënten (87.6%). Aan het einde van de controleperiode (huidige mediane opvolgingsduur van 8 jaar) werd aanhoudende alopecia waargenomen bij 29 TAC-patiënten (3,9%) en 16 FAC-patiënten (2,2%). In onderzoek GEICAM 9805 hield alopecia die begon tijdens de behandelingsperiode en aanhield tot in de follow-upperiode, bleef volgens waarnemingen aanhouden bij 49 patiënten (9,2%) in de TAC-arm en 35 patiënten (6,7%) in de FAC -arm. Alopecia die verband hield met het bestudeerde geneesmiddel ontstond of verergerde in de controleperiode bij 42 patiënten (7,9%) in de TAC-arm en 30 patiënten (5,8%) in de FAC -arm.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

In TAX316 werd amenorroe die begon tijdens de behandelingsperiode en voortduurde tot in de follow-upperiode na het einde van chemotherapie, gemeld bij 202 van de 744 patiënten (27,2%) in de TAC-arm en bij 125 van de 736 patiënten (17,0%) in de FAC-arm. Amenorroe bleef aanhouden aan het einde van de follow-upperiode (mediane follow-up tijd van 8 jaar) bij 121 van de 744 TAC-patiënten (16,3%) en bij 86 FAC-patiënten (11,7%). In de GEICAM 9805-studie werd amenorroe die begon tijdens de behandelingsperiode en aanhield tot in de follow-upperiode, nog steeds waargenomen bij 18 patiënten (3,4%) in de TAC-arm en bij 5 patiënten (1,0%) in de FAC-arm. Aan het einde van de follow-upperiode (mediane follow-up tijd van 10 jaar en 5 maanden) werd amenorroe nog steeds waargenomen bij 7 patiënten (1,3%) in de TAC-arm en bij 4 patiënten (0,8%) in de FAC-arm.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

In de TAX316-studie werd perifeer oedeem dat begon tijdens de behandelingsperiode en voortduurde tot in de follow-upperiode na het einde van chemotherapie, gemeld bij 119 van de 744 patiënten (16,0%) in de TAC-arm en bij 23 van de 736 patiënten (3,1%) in de FAC-arm. Aan het einde van de follow-upperiode (feitelijke mediane follow-up tijd van 8 jaar) was er nog steeds sprake van perifeer oedeem bij 19 TAC-patiënten (2,6%) en bij 4 FAC-patiënten (0,5%). In TAX316 werd lymfoedeem dat begon tijdens de behandelingsperiode en voortduurde tot in de follow-upperiode na het einde van chemotherapie, gemeld bij 11 van de 744 patiënten (1,5%) in de TAC-arm en bij 1 van de 736 patiënten (0,1%) in de FAC-arm. Aan het einde van de follow-upperiode (feitelijke mediane follow-up tijd van 8 jaar) werd lymfoedeem nog steeds waargenomen bij 6 patiënten (0,8%) in de TAC-arm en bij 1 patiënt (0,1%) in de FAC-arm.

In TAX316 werd asthenie die begon tijdens de behandelingsperiode en voortduurde tot in de follow-upperiode na het einde van chemotherapie, gemeld bij 236 van de 744 patiënten (31,7%) in de TAC-arm en bij 180 van de 736 patiënten (24,5%) in de FAC-arm. Aan het einde van de follow-upperiode (feitelijke mediane follow-up tijd van 8 jaar) werd asthenie nog steeds waargenomen bij 29 patiënten (3,9%) in de TAC-arm en bij 16 patiënten (2,2%) in de FAC-arm.

In de GEICAM 9805-studie werd perifeer oedeem dat begon tijdens de behandelingsperiode en voortduurde tot in de follow-upperiode, nog steeds waargenomen bij 4 patiënten (0,8%) in de TAC-arm en bij 2 patiënten (0,4%) in de FAC-arm. Aan het einde van de follow-upperiode (mediane follow-up tijd van 10 jaar en 5 maanden) had geen enkele patiënt (0%) in de TAC-arm perifeer oedeem en werd het nog steeds waargenomen bij 1 patiënt (0,2%) in de FAC-arm. Lymfoedeem dat begon tijdens de behandelingsperiode, duurde voort tot in de follow-upperiode bij 5 patiënten (0,9%) in de TAC-arm en bij 2 patiënten (0,4%) in de FAC-arm. Aan het einde van de follow-upperiode werd lymfoedeem nog steeds waargenomen bij 4 patiënten (0,8%) in de TAC-arm en bij 1 patiënt (0,2%) in de FAC-arm.

Asthenie die begon tijdens de behandelingsperiode en bleef aanhouden tot in de follow-upperiode, werd waargenomen bij 12 patiënten (2,3%) in de TAC-arm en 4 patiënten (0,8%) in de FAC-arm. Aan het einde van de follow-upperiode werd asthenie nog steeds waargenomen bij 2 patiënten (0,4%) in de TAC-arm en bij 2 patiënten (0,4%) in de FAC-arm.

Acute myeloïde leukemie, Myelodysplastisch syndroom

Na 10 jaar opvolging in onderzoek TAX316 werd acute leukemie gemeld bij 3 van de 744 TAC-patiënten (0,4%) en 1 van de 736 FAC-patiënten (0,1%). Eén patiënt (0,1%) in de TAC-arm en 1 patiënt (0,1%) in de FAC-arm overleden als gevolg van acute myeloïde leukemie tijdens de follow-upperiode

(mediane follow-up tijd van 8 jaar). Myelodysplastisch syndroom werd gemeld bij 2 van de 744 TAC-patiënten (0,3%) en 1 van de 736 FAC-patiënten (0,1%).

Na een controleperiode van 10 jaar in onderzoek GEICAM9805 trad acute leukemie op bij 1 van de 532 (0,2%) patiënten in de TAC-arm. Er werden geen gevallen gemeld bij patiënten in de FAC-arm. Bij Geen enkele patiënt in beide behandelingsgroepen werd de diagnose van myelodysplastisch syndroom gesteld.

Neutropenische complicaties

De tabel hieronder toont dat de incidentie van neutropenie met graad 4, febriele neutropenie en neutropenische infectie lager was bij patiënten die primaire G-CSF profylaxe kregen nadat dit verplicht werd in de TAC-arm van het GEICAM onderzoek.

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

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

Opsommende tabel van de bijwerkingen bij maagcarcinoom voor docetaxel 75 mg/m² in combinatie met cisplatine en 5-fluoruracil

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeervaa voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Neutropene infectie; Infectie (G3/4: 11,7%)	

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie (G3/4: 20,9%); Neutropenie (G3/4: 83,2%); Trombocytopenie (G3/4: 8,8%); Febriele neutropenie	
Immuunsysteemaandoeningen	Hypersensitiviteit (G3/4: 1,7 %)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Zenuwstelselaandoeningen	Perifeer sensorische neuropathie (G3/4: 8,7%)	Duizeligheid (G3/4: 2,3%); Perifeer motorische neuropathie (G3/4: 1,3%)
Oogaandoeningen		Toegenomen traanafscheiding (G3/4: 0%)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Veranderd gehoorvermogen (G3/4: 0%)
Hartaandoeningen		Aritmie (G3/4: 1,0%).
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree (G3/4: 19,7%); Misselijkheid (G3/4: 16%); Stomatitis (G3/4: 23,7%); Braken (G3/4: 14,3%)	Constipatie (G3/4: 1,0%); Gastrointestinale pijn (G3/4: 1,0%); Oesophagitis/dysfagie/odynofagie (G3/4: 0,7%)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia (G3/4: 4,0%)	Rash pruritus (G3/4: 0,7%); Nagelaandoeningen (G3/4: 0,7%); Afschilfering van de huid (G3/4: 0%)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Lethargie (G3/4: 19,0%); Koorts (G3/4: 2,3%); Vochtretentie (ernstig/levensbedreigend: 1%)	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen bij maagcarcinoom voor docetaxel 75 mg/m² in combinatie met cisplatine en 2-fluoruracil

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

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

Opsommende tabel van de bijwerkingen bij hoofd- en halskanker voor docetaxel 75 mg/m² in combinatie met cisplatine en 5-fluoruracil

Inductiechemotherapie gevolgd door radiotherapie (TAX 323)

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 6,3%); Neutropene infectie		
Neoplasmata, benigne, maligne en nietgespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Kankerpijn (G3/4: 0,6%)	
Bloed- en	Neutropenie (G3/4:	Febriele neutropenie	

lymfestelselaandoeningen	76,3%); Anemie (G3/4: 9,2%); Trombocytopenie (G3/4: 5,2%)		
Immuunsysteemaandoeningen		Hypersensitiviteit (niet ernstig)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie/Parosmie; Perifeer sensorische neuropathie (G3/4: 0,6%)	Duizeligheid	
Oogaandoeningen		Toegenomen traanafscheiding; Conjunctivitis	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Veranderd gehoorvermogen	
Hartaandoeningen		Myocardischemie (G3/4: 1,7%);	Aritmie (G3/4: 0,6%)
Bloedvataandoeningen		Stoornis aan de aders (G3/4: 0,6%)	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 0,6%); Stomatitis (G3/4: 4,0%); Diarree (G3/4: 2,9%); Braken (G3/4: 0,6%)	Constipatie; Oesophagitis/dysfagie/odynofagie (G3/4: 0,6%); Buikpijn; Dyspepsie; Gastrointestinale bloedingen (G3/4: 0,6%)	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Rash pruritus; Droge huid; Afschilfering van de huid (G3/4: 0,6%)	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Myalgie (G3/4: 0,6%)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Lethargie (G3/4: 3,4%); Pyrexie (G3/4: 0,6%); Vochtretentie; Oedeem		
Onderzoeken		Gewichtstoename	

• Inductiechemotherapie gevolgd door chemoradiotherapie (TAX 324)

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 3,6%)	Neutropene infectie	
Neoplasmata, benigne, maligne en nietgespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Kankerpijn (G3/4: 1,2%)	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G3/4: 83,5%); Anemie (G3/4: 12,4%); Trombocytopenie (G3/4: 4,0%)		

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

Post-marketing meldingen

Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Tweede primaire maligniteiten (frequentie niet bekend), inclusief non-Hodgkin-lymfoom zijn gemeld in samenhang met docetaxel bij gebruik in combinatie met andere behandelingen tegen kanker waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met tweede primaire maligniteiten. Acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom zijn gemeld (frequentie ongewoon) in cruciale klinische studies bij borstkanker met een TAC-regime.

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

Immuunsysteemaandoeningen

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

Overgevoeligheidsreacties (frequentie niet bekend) zijn gemeld met docetaxel bij patiënten die eerder overgevoeligheidsreacties vertoonden op paclitaxel.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeldzame gevallen van convulsie of tijdelijk verlies van bewustzijn zijn waargenomen bij de toediening

van docetaxel. Deze reacties treden soms tijdens de infusie van het geneesmiddel op.

Oogaandoeningen

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

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

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

Hartaandoeningen

Zelden zijn gevallen van myocardinfarct gemeld.

Ventriculaire aritmie, waaronder ventriculaire tachycardie (frequentie niet bekend), soms fataal, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met docetaxel als onderdeel van een combinatiebehandeling, met inbegrip van met doxorubicine, 5-fluorouracil en/of cyclofosfamide.

Bloedvataandoeningen

Veneuze trombo-embolie is een enkele keer gerapporteerd.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Acute ademnoodsyndroom en gevallen van interstitiële pneumonie/pneumonitis, interstitiële longaandoening, longfibrose en soms fatale ademhalingsstilstand werden gemeld in zeldzame gevallen. Zelden zijn gevallen van bestralingpneumonitis gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig radiotherapie ondergaan.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeldzame gevallen van enterocolitis, waaronder colitis, ischemische colitis en neutropene colitis, zijn gemeld met een potentieel fatale uitkomst (frequentie niet bekend).

Zelden optredende dehydratie is gemeld als gevolg van gastro-intestinale verschijnselen, waaronder enterocolitis en maag-darmperforatie.

Zeldzame gevallen van ileus- en darmobstructie zijn gemeld.

Lever- en galaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Gevallen van cutane lupus erythematosus, bulleuze erupties zoals erythema multiforme en **ernstige cutane reacties zoals** Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en acute veralgemeende eczematuze pustula (AGEP) zijn met docetaxel gemeld. Scleroderma-achtige veranderingen, **gewoonlijk** voorafgegaan door perifeer lymfoedeem werden gemeld met docetaxel. Gevallen van permanente alopecia (frequentie niet bekend) werden gemeld.

Nier- en urinewegaandoeningen

Nierinsufficiëntie en nierfalen werden gemeld. In ongeveer 20% van deze gevallen waren er geen risicofactoren voor acuut nierfalen zoals gelijktijdige nefrotoxische geneesmiddelen en maagdarmsstelselaandoeningen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Verschijnselen van "radiation recall" zijn zelden gemeld.

Recall-reacties op de injectieplaats (opnieuw optreden van huidreacties op een plek van eerdere extravasatie na toediening van docetaxel op een andere plek) zijn waargenomen op de plek van eerdere extravasatie (frequentie niet bekend).

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Gevallen van elektrolyten-onbalans zijn gemeld. Gevallen van hyponatriëmie werden gemeld, meestal geassocieerd met dehydratie, braken en pneumonie. Hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie werden waargenomen, meestal in combinatie met gastro-intestinale aandoeningen en in het bijzonder met diarree. Tumorlyssyndroom, mogelijk fataal, is gemeld (frequentie niet bekend).

Skeletspierstelselaandoening

Myositis is gemeld bij gebruik van docetaxel (frequentie niet bekend).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:, Taxanes, ATC-code: L01CD02

Werkingsmechanisme

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

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

Farmacodynamische effecten

In vitro bleek docetaxel cytotoxisch te zijn tegen verschillende muriene en humane tumorcellijnen en in clonogene assays tegen vers geëxcideerde menselijke tumorcellen. Docetaxel bereikt hoge intracellulaire concentraties met een lange verblijfstijd in de cel. Docetaxel bleek tevens actief te zijn op sommige maar niet alle cellijnen die het p-glycoproteïne, welke gecodeerd is door het "multidrug resistance" gen, tot

overexpressie brengen. *In vivo* is docetaxel schema-onafhankelijk en heeft docetaxel een breed spectrum van experimentele antitumoractiviteit tegen gevorderde murine en getransplanteerde humane tumoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Borstkanker

Docetaxel in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide: adjuvante therapie

Patiënten met operabele klierpositieve borstkanker (TAX 316)

Gegevens van een multicenter open label gerandomiseerde studie ondersteunen het gebruik van docetaxel voor de adjuvante behandeling van patiënten met operabele klierpositieve borstkanker en KPS $\geq$ 80%, tussen de 18 en 70 jaar. Na indeling op basis van het aantal positieve lymfeklieren (1-3,4+), werden 1491 patiënten gerandomiseerd om behandeld te worden met of docetaxel 75 mg/m², toegediend 1 uur na doxorubicine 50 mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² (TAC-arm) of doxorubicine 50 mg/m² gevolgd door fluoruracil 500 mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² (FAC-arm). Beide regimes werden eenmaal 3-wekelijks toegediend gedurende 6 cycli. Docetaxel werd toegediend als een 1 uurs infuus, alle andere geneesmiddelen waren gegeven als een intraveneuze bolus op dag 1.

G-CSF werd toegediend als secundaire profylaxe aan patiënten die gecompliceerde neutropenie (febrile neutropenie, verlengde neutropenie, of infecties) ontwikkelden. Patiënten in de TAC-arm kregen profylactisch antibiotica met ciprofloxacine 500 mg 2 maal daags, gedurende 10 dagen vanaf dag 5 van elke cyclus, of een equivalent hiervan. In beide armen kregen patiënten met positieve oestrogeen en/of progesterone receptoren na de laatste chemotherapiecyclus tamoxifen 20 mg dagelijks gedurende 5 jaar. Adjuvante bestraling werd voorgeschreven overeenkomstig de richtlijnen van de deelnemende centra and werd gegeven aan 69% van de patiënten in de TAC arm en 72% in de FAC arm. Er werden twee tussentijdse analyses en één eindanalyse uitgevoerd. De eerste tussentijdse analyse was 3 jaar na de datum van de rekrutering van de helft van de onderzoekspopulatie gepland. De tweede tussentijdse analyse werd verricht nadat in totaal 400 DFS-voorvallen waren opgetekend, wat leidde tot een mediane opvolging van 55 maanden. De eindanalyse werd uitgevoerd als alle patiënten hun controlebezoek na 10 jaar hadden voltooid (tenzij ze een DFS-voorval hadden meegemaakt of al eerder verloren waren voor opvolging). De ziektevrije overleving (DFS) was het primaire eindpunt voor de werkzaamheid en de algemene overleving (OS, overall survival) was het secundaire werkzaamheidseindpunt.

Er werd een eindanalyse uitgevoerd met een werkelijke mediane opvolging van 96 maanden. Significant langere ziektevrije overleving voor de TAC-arm vergeleken met de FAC-arm werd aangetoond. De terugvalincidentie na 10 jaar was lager bij patiënten die TAC hadden gekregen dan bij degenen die FAC hadden gekregen (respectievelijk 39% t.o.v. 45%). Dit is een absolute risicoreductie met 6% ($p = 0,0043$). De totale overleving na 10 jaar was ook significant hoger met TAC dan met FAC (respectievelijk 76 % t.o.v. 69 %). Dit is een absolute reductie van het overlijdensrisico met 7% ($p = 0,002$). Aangezien het waargenomen voordeel bij patiënten met 4+ klieren niet statistisch significant was voor ziektevrije overleving (DFS) en algemene overleving (OS, overall survival), was de positieve voordeel/risicoverhouding voor TAC bij patiënten met 4+ klieren niet bewezen bij de eindanalyse. Over het geheel gezien, vertoonden de onderzoeksresultaten een positieve voordeel/risicoverhouding voor TAC vergeleken met FAC. De subsets van patiënten behandeld Met TAC volgens prospectief gedefinieerde sterk prognostische factoren werden geanalyseerd.

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

Totaal	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-4	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

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

Patiënten met operabele kliernegatieve borstkanker die in aanmerking komen voor chemotherapie (GEICAM 9805)

Gegevens uit een multicenter open gerandomiseerd onderzoek ondersteunen het gebruik van docetaxel voor de adjuvante behandeling van patiënten met operabele kliernegatieve borstkanker die in aanmerking komen voor chemotherapie. 1060 patiënten werden gerandomiseerd op ofwel docetaxel 75 (75 mg/m²) toegediende 1 uur na doxorubicine 50 mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² (539 patiënten in TAC-arm), of doxorubicine 50 mg/m² gevolgd door fluoruracil 500 mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² (521 patiënten in FAC-arm), als adjuvante behandeling van operabele kliernegatieve borstkanker patiënten met hoog recidiefrisico volgens 1998 St. Gallen -criteria (tumorvolume >2 cm en/of negatieve ER en PR en/of hoge histologische/nucleaire graad (graad 2 tot 3) en/of leeftijd < 35 jaar). Beide schema's omvatten toediening eenmaal om de 3 weken gedurende 6 cycli. Docetaxel werd toegediend als infusie over 1 uur, alle andere geneesmiddelen werden intraveneus toegediend op dag 1 van elke drie weken. Primaire profylactische G-CSF werd verplicht gesteld in de TAC-arm nadat 230 patiënten waren gerandomiseerd. De incidentie van Graad 4 neutropenie, febriele neutropenie en neutropenische infectie was lager bij patiënten die primaire G-CSF profylaxe kregen (zie rubriek 4.8).

In beide armen kregen patiënten met ER+ en/of PgR+ tumoren na de laatste cyclus van chemotherapie tamoxifen 20 mg eenmaal daags gedurende tot 5 jaar. Adjuvante stralingstherapie werd toegediend volgens de geldende richtlijnen in de deelnemende instellingen en werd toegediend aan 57,3% patiënten die TAC kregen en 51,2% patiënten die FAC kregen.

Er werden een primaire analyse en een bijgewerkte analyse uitgevoerd. De primaire analyse werd uitgevoerd nadat alle patiënten ten minste vijf jaar opgevolgd waren geweest (mediane controleperiode van 77 maanden). De bijgewerkte analyse bij alle patiënten die de controle na tien jaar opvolging (mediane controleperiode van 10 jaar en 5 maanden) hadden ondergaan (tenzij ze werden uitgesloten voor een voorval met betrekking tot ziektevrije overleving of verloren waren voor opvolging). Ziektevrije overleving (Disease Free Survival of DFS) was het primaire eindpunt en algehele overleving (Overall Survival, OS) was het secundaire eindpunt voor werkzaamheid.

Na een mediane opvolging gedurende 77 maanden werd een significant langere ziektevrije overleving voor de TAC-arm aangetoond vergeleken met de FAC-arm. Patiënten behandeld met TAC vertoonden een daling met 32% in het recidiefrisico vergeleken met die behandeld met FAC (hazard-ratio = 0,68, 95% BI (0,49-0,93), p = 0,01). Na een mediane opvolging gedurende 10 jaar en 5 maanden daalde het risico op recidief voor de patiënten die met TAC behandeld werden vergeleken met degenen die met FAC behandeld werden (hazard ratio – 0,84; 95% BI (0,65-1,08), p=0,1646)). De gegevens over DFS waren niet statistisch significant maar werden toch in verband gebracht met een positieve en gunstige trend voor TAC.

Na een mediane opvolging van 77 maanden was de algemene overleving (OS, overall survival) langer in de TAC-arm met patiënten behandeld met TAC die 24% reductie vertonen in het overlijdensrisico vergeleken met FAC (hazardratio = 0,76, 95% BI (0,46-1,26, p = 0,29). De distributie van OS was echter niet significant verschillend tussen de 2 groepen.

Na een mediane opvolging van 10 jaar en 5 maanden was het risico op overlijden van patiënten behandeld met TAC met patiënten (hazard ratio = 0,91; 95% CI (0,63-1,32)).

Het overlevingspercentage bedroeg 93,7% in de TAC-arm en 91,4% in de FAC-arm op het opvolgingspunt van 8jaar, en 91,3% in de TAC-arm en 89% in de FAC-arm op het opvolgingspunt van 10jaar.

De positieve risico-batenverhouding voor TAC vergeleken met FAC bleef onveranderd.

De subsets van patiënten behandeld met TAC volgens prospectief gedefinieerde sterk prognostische factoren werden geanalyseerd in de primaire analyse (na een mediane opvolgingsperiode van 77 maanden) (zie tabel hieronder):

Subsetanalyses - onderzoek adjuvante therapie bij patiënten met kliernegatieve borstkanker studie (Intent-to-Treat -Analyse)

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

*Een hazardratio (TAC/FAC) van minder dan 1 geeft aan dat TAC verband houdt met een langere aandoeningsvrije overleving dan FAC,

Verkennde subgroepanalyses voor ziektevrije overleving voor patiënten die voldoen aan de 2009 St. Gallen-criteria voor chemotherapie – (ITT populatie) werden uitgevoerd en worden hieronder voorgesteld.

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

	(14,8%)	(23,5%)	(0,42 – 0,877)	
--	---------	---------	----------------	--

TAC = docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide

FAC = 5-fluoruracil, doxorubine en cyclofosfamide

BI = betrouwbaarheidsinterval; ER = oestrogeenreceptor

PR = progesteronreceptor

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

De hazardratio werd geschatuitgerekend aan de hand van Cox proportionele hazard model met het Cox proportioneel hazardmodel met behandelde groep als factor.

Docetaxel als monotherapie

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

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

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

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

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

175 mg/m² als een infuus over 3 uur te ontvangen. Beide schema's werden elke 3 weken toegediend. Zonder het primaire eindpunt te beïnvloeden, het totale responspercentage (32% versus 25%, $p = 0,10$), verlengde docetaxel de mediane tijd tot progressie (24,6 weken versus 15,6 weken; $p < 0,01$) en de mediane overleving (15,3 maanden versus 12,7 maanden; $p = 0,03$). Er werden meer graad 3/4 bijwerkingen geobserveerd bij docetaxel monotherapie (55,4%) vergeleken met paclitaxel (23,0%).

Docetaxel in combinatie met doxorubicine

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

- De tijd tot progressie (TTP) was significant langer in de AT-arm versus de AC-arm, $p = 0,0138$. De mediane TTP was 37,3 weken (95% BI: 33,4 – 42,1) in de AT-arm en 31,9 weken (95% BI: 27,4 – 36,0) in de AC-arm.

- Het vastgestelde overall responspercentage (ORR) was significant hoger in de AT-arm versus de AC-arm, $p = 0,009$. De ORR was 59,3% (95% BI: 52,8 – 65,9) in de AT-arm versus 46,5% (95% BI: 39,8 – 53,2) in de AC-arm.

In dit onderzoek liet de AT-arm een hogere incidentie zien dan de AC-arm van ernstige neutropenie (90% versus 68,6%), febriele neutropenie (33,3% versus 10%), infectie (8% versus 2,4%), diarree (7,5% versus 1,4%), asthenie (8,5% versus 2,4%), en pijn (2,8% versus 0%). Anderzijds vertoonde de AC-arm een hogere incidentie van ernstige anemie dan de AT-arm (15,8% versus 8,5%) en bovendien een hogere incidentie van ernstige cardiotoxiciteit: decompensatio cordis (3,8% versus 2,8%), absolute LVEF afname $\geq 20\%$ (13,1% versus 6,1%), absolute LVEF afname $\geq 30\%$ (6,2% versus 1,1%). In de AT-arm overleed 1 patiënt als gevolg van toxiciteit (decompensatio cordis) en 4 patiënten in de AC-arm (1 door septische shock en drie door decompensatio cordis). In beide armen was de meting van de «quality of life» door middel van de EORTC vragenlijst vergelijkbaar en constant gedurende de behandeling en de follow-up.

Docetaxel in combinatie met trastuzumab

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

Werkzaamheidsresultaten staan in de onderstaande tabel:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n=92	Docetaxel ¹ n=94
Response rate (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Mediane duur van respons (maanden) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Mediane TTP (maanden) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Mediane overleving (maanden) (95% CI)	30,52 (26,8-ne)	22,12 (17,6-28,9)

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

¹ Full analysis set (intent-to-treat)

² Geschatte mediane overleving

Docetaxel in combinatie met capecitabine

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

Niet-kleincellig longcarcinoom

Eerder met chemotherapie met of zonder radiotherapie behandelde patiënten

In een fase III-onderzoek, bij eerder behandelde patiënten, waren de tijd tot progressie (12,3 weken versus 7 weken) en de overall overleving significant langer voor docetaxel 75 mg/m² vergeleken met Best Supportive Care. Het eenjaars-overlevings-percentages was eveneens significant groter voor docetaxel (40%) versus BSC (16%). Morfine bevattende analgetica ($p < 0,01$), analgetica die geen morfine bevatten ($p < 0,01$), andere geneesmiddelen in verband met de ziekte ($p = 0,06$) en radiotherapie ($p < 0,01$), werden minder gebruikt bij patiënten behandeld met docetaxel 75 mg/m² vergeleken met die welke werden behandeld met BSC. Het overall responspercentage bedroeg 6,8% in de groep evalueerbare patiënten en de mediane duur van de response was 26,1 weken.

Docetaxel in combinatie met platina bevattende middelen in chemotherapeutica naïeve patiënten

In een fase III onderzoek werden 1218 patiënten met inoperabele fase IIIB of IV niet-kleincellig longkanker, met KPS van 70% of hoger en die niet eerder chemotherapie hiervoor ontvingen, gerandomiseerd over docetaxel (T) 75 mg/m² als 1-uurs infusie, direct gevolgd door cisplatine (Cis) 75 mg/m² gedurende 30-60 minuten elke 3 weken (TCis), of docetaxel 75 mg/m² als 1-uurs infuus in combinatie met carboplatine (AUC 6 mg/ml·min) gedurende 30-60 minuten elke 3 weken, of vinorelbine (V) 25 mg/m² toegediend gedurende 6-10 minuten op dagen 1, 8, 15, 22, gevolgd door cisplatine 100 mg/m² toegediend op dag 1 en herhaald elke 4 weken (VCis). Overlevingsdata, mediane tijd tot progressie en response rates voor 2 armen van de studie zijn weergegeven in de onderstaande tabel:

	TCis n=408	VCis n=404	Statistische analyse
Totale overleving (Primair eindpunt): Mediane overleving (maanden)	11.3	10.1	Risicoverhouding: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1-jaars overleving (%)	46	41	Verskil in behandeling: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
2-jaars overleving (%)	21	14	Verskil in behandeling: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Mediane tijd tot progressie (weken):	22.0	23.0	Risicoverhouding: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Totale responspercentage (%):	31.6	24.5	Verskil in behandeling: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

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

Secundaire eindpunten waren o.a. verandering van pijn, algemene evaluatie van de kwaliteit van leven door EuroQoL-5D, Lung Cancer Symptom Scale en veranderingen in de Karnofsky Performance Status. Resultaten van deze eindpunten ondersteunden de resultaten op de primaire eindpunten.

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

Prostaatkanker

Gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker

De veiligheid en werkzaamheid van docetaxel in combinatie met prednison of prednisolon bij patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker werden bestudeerd in een gerandomiseerde multicenter fase III onderzoek (TAX 327). Een totaal van 1006 patiënten met KPS ≥ 60 werden gerandomiseerd in de volgende behandelgroepen:

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

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

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

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

† Stratified log rank test

*Limiet voor statistische significantie = 0,0175

**PSA: Prostate-Specific Antigen

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

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

Gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker

STAMPEDE-studie

De veiligheid en werkzaamheid van docetaxel gelijktijdig toegediend met een standaardbehandeling (ADT) bij patiënten met hoog-risico lokaal gevorderde of gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker werden geëvalueerd in een gerandomiseerd multicenter onderzoek met meerdere armen en meerdere stadia (MAMS) met een naadloos fase II/III-ontwerp (STAMPEDE – MRC PR08). In totaal werden 1776 mannelijke patiënten toegewezen aan de behandelingsgroepen die van belang waren:

- Standaardzorg + docetaxel 75 mg/m², toegediend om de 3 weken gedurende 6 cycli
- Standaardzorg alleen

Het docetaxelschema werd tweemaal daags toegediend in combinatie met continu prednison of prednisolon 5 mg.

Van de 1776 gerandomiseerde patiënten hadden 1086 patiënten (61%) metastaseerde ziekte,

362 patiënten werden gerandomiseerd naar docetaxel in combinatie met standaardzorg, 724 patiënten kregen alleen standaardzorg.

Bij deze patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker was de mediane totale overleving significant langer in de docetaxelbehandelingsgroepen dan in de groep met alleen standaardzorg, met een mediane totale overleving van 19 maanden langer bij toevoeging van docetaxel aan de standaardzorg (HR = 0,76, 95% BI = 0,62-0,92, p=0,005).

Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker voor de docetaxelarm versus de controlearm worden samengevat weergegeven in de onderstaande tabel:

Werkzaamheid van docetaxel in combinatie met prednison of prednisolon en standaardzorg bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker (STAMPEDE)

Eindpunt	Docetaxel + standaardzorg	Alleen standaardzorg
Aantal patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker	362	724
Mediane totale overleving (maanden)	62	43
95% CI	51-73	40-48
Aangepaste risicoratio	0.76	
95% CI	(0.62-0.92)	
p-waarde ^a	0.005	
Faaltvrije overleving ^b		
Mediaan (maanden)	20.4	12
95% CI	16.8-25.2	9.6-12
Aangepaste risicoratio	0.66	
95% CI	(0.57-0.76)	
p-waarde ^a	< 0.001	

^a p-waarde berekend op basis van de waarschijnlijkheidsratiotest en aangepast voor alle stratificatiefactoren (behalve centrum en geplande hormoontherapie) en gestratificeerd per onderzoeksperiode

^b Faaltvrije overleving: tijd vanaf randomisatie tot eerste bewijs van ten minste één van: biochemisch falen (gedefinieerd als een stijging van PSA van 50% boven de nadir binnen 24 weken en hoger dan 4 ng/ml en bevestigd door hertest of behandeling); progressie lokaal, in lymfeklieren of in verre metastasen; skeletgerelateerd voorval of overlijden door prostaatkanker.

CHAARTED-studie

De veiligheid en werkzaamheid van docetaxel toegediend aan het begin van androgeendeprivatietherapie (ADT) bij patiënten met gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker werden geëvalueerd in een gerandomiseerd multicenter fase III-onderzoek (CHAARTED). In totaal werden 790 mannelijke patiënten toegewezen aan de 2 behandelingsgroepen.

- ADT + docetaxel 75 mg/m² gegeven aan het begin van de ADT, toegediend om de 3 weken gedurende 6 cycli
- ADT alleen

De mediane totale overleving was significant langer in de docetaxelbehandelingsgroep dan in de groep met alleen ADT, met een mediane totale overleving die 13,6 maanden langer was bij de toevoeging van docetaxel aan de ADT (hazard ratio (HR) = 0,61, 95% betrouwbaarheidsinterval (CI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Werkzaamheidsresultaten voor de docetaxelarm versus de controlearm worden samengevat weergegeven in de onderstaande tabel:

Werkzaamheid van docetaxel en ADT bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker (CHAARTED)

Eindpunt	Docetaxel +ADT	ADT alleen
Aantal patiënten	397	393
Mediane totale overleving (maanden)		
Alle patiënten	57.6	44.0
95% CI	49.1-72.8	34.4-49.1
Aangepaste risicoratio	0.61	--
95% CI	(0.47-0.80)	--
p-waarde ^a	0.0003	--
Progressievrije overleving		
Mediaan (maanden)	19.8	11.6
95% CI	16.7-22.8	10.8-14.3
Aangepaste risicoratio	0.60	--
95% CI	0.51-0.72	--
p-waarde*	P<0.0001	--
PSA response** na 6 maanden – N(%)	127 (32.0)	77 (19.6)
p-waarde ^a *	<0.0001	--
PSA response** na 12 months – N(%)	110 (27.7)	66 (16.8)
p-waarde ^a *	<0.0001	--
Tijd tot castratieresistente prostaatkanker ^b		
Mediaan (maanden)	20.2	11.7
95% CI	(17.2-23.6)	(10.8-14.7)
Aangepaste risicoratio	0.61	--
95% CI	(0.51-0.72)	--
p-waarde ^a *	<0.0001	--
Tijd tot klinische progressie ^c		
Mediaan (maanden)	33.0	19.8
95% CI	(27.3-41.2)	(17.9-22.8)
Aangepaste risicoratio	0.61	--
95% CI	(0.50-0.75)	--
p-waarde ^a *	<0.0001	--

^a Tijd tot gebeurtenisvariabelen: gestratificeerde log-ranktest. Variabelen van responspercentage: Fishers Exact-test

* p-waarde voor beschrijvend doel.

** PSA-respons: prostaatspecifiek antigeenrespons: PSA-niveau <0,2 ng/ml gemeten voor twee opeenvolgende metingen met een tussentijd van ten minste 4 weken.

^b Tijd tot castratieresistente prostaatkanker = tijd vanaf randomisatie tot PSA-progressie of klinische progressie (d.w.z. verhoogde symptomatische botmetastasen, progressie volgens responscriteria van de Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) of klinische verslechtering door kanker naar het oordeel van de onderzoeker), afhankelijk van wat zich het eerst voordeed.

^c De tijd tot klinische progressie = de tijd vanaf randomisatie tot klinische progressie (d.w.z. verergering van symptomen van botmetastasen; progressie volgens RECIST of klinische verslechtering door kanker naar het oordeel van de onderzoeker).

Adenocarcinoom van de maag

Een multicenter, open, gerandomiseerde studie was uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van docetaxel te beoordelen voor de behandeling van patiënten met **gemetastaseerd adenocarcinoom** van de maag, inclusief adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang, die voor deze gemetastaseerde aandoening niet eerder chemotherapie hebben ontvangen. In totaal zijn 445 patiënten met KPS > 70 behandeld met of docetaxel (T) (75 mg/m² op dag 1) in combinatie met cisplatine (C) (75 mg/m² op dag 1) en 5-fluoruracil (F) (750 mg/m² per dag gedurende 5 dagen) of cisplatine (100 mg/m² op dag 1) en 5-fluoruracil (1000 mg/m² per dag gedurende 5 dagen). De duur van een behandelcyclus was 3 weken voor de TCF groep en 4 weken voor de CF groep. Het mediaan aantal cycli toegediend per patiënt was 6 (met een bereik van 1-16) voor de TCF groep vergeleken met 4 (met een bereik van 1-12) voor de CF groep. De tijd tot progressie (TTP) was het primaire eindpunt.

De risicoverlaging van de progressie was 32,1% en geassocieerd met een significant langere TTP ($p = 0,0004$) in het voordeel van de TCF groep. De totale overleving was ook significant langer ($p = 0,0201$) in het voordeel van de TCF groep met een risicoverlaging van mortaliteit van 22,7%. De resultaten van de werkzaamheid zijn opgesomd in de volgende tabel:

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

Eindpunt	TCF n=221	CF n=224
Mediaan TTP (maanden)	5.6	3.7
(95% CI)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Risicoratio	1,473	
(95% CI)	(1,189-1,825)	
*p-waarde	0,0004	
Mediane overleving (maanden)	9.2	8.6
(95% CI)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
2-jaarsschatting (%)	18.4	8.8
Risicoratio	1,293	
(95% CI)	(1,041-1,606)	
*p-waarde	0,0201	
Totale responspercentage (CR+PR) (%)	36.7	25.4
p-waarde	0,0106	
Progressieve ziekte als beste totale respons (%)	16.7	25.9

*Niet gelaagde logrank test

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

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

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

Hoofd-halskanker

- Inductiechemotherapie gevolgd door radiotherapie (TAX 323)

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

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

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

Eindpunt	Eindpunt Docetaxel + Cis + 5-FU N=177	Cis + 5-FU n=181
Mediane progressievrije overleving (maanden) (95% CI)	11.4 (10.1-14.0)	8.3 (7.4-9.1)
Aangepaste risicoratio (95% CI) *p-waarde	0.70 (0.55-0.89) 0.0042	
Mediane overleving (maanden) (95% CI)	18.6 (15.7-24.0)	14.5 (11.6-18.7)
Risicoratio (95% CI) **p-waarde	0.72 (0.56-0.93) 0.0128	
Beste totale respons op chemotherapie (%) (95% CI)	67.8 (60.4-74.6)	53.6 (46.0-61.0)
***p-waarde	0.006	
Beste totale respons op studiebehandeling [chemotherapie +/- radiotherapie] (%) (95% CI)	72.3 (65.1-78.8)	58.6 (51.0-65.8)
***p-waarde	0.006	
Mediane duur van respons op chemotherapie ± radiotherapie (maanden)	N=128 15.7 (13.4-24.6)	N= 106 11.7 (10.2-17.4)
Risicoratio (95% CI) **p-waarde	0.72 (0.52-0.99) 0.0457	

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

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

**Lograngtest

*** χ^2 -test

Parameters voor de kwaliteit van leven

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

Klinisch voordeel parameters

De performance status schaal voor hoofd-hals (PSS-HN), subschalen ontworpen om de verstaanbaarheid, het vermogen om in het openbaar te eten en een normaal dieet te volgen te meten, was significant in het voordeel van TPF vergeleken met PF. De mediane tijd van eerste verslechtering van de WHO performance status was significant hoger in de TPF-arm vergeleken met PF. De mate van pijnscore verbeterde tijdens de behandeling van beide groepen wat op adequate behandeling duidt.

• Inductiechemotherapie gevolgd door chemoradiotherapie (TAX 324)

De veiligheid en werkzaamheid van docetaxel bij de inductietherapie van patiënten met lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (SCCHN) is geëvalueerd in een fase III multicenter, open-label, gerandomiseerd onderzoek (TAX 324). In dit onderzoek werden 501 patiënten met lokaal gevorderd SCCHN en een WHO performance status van 0 of 1, gerandomiseerd aan 1 of 2 behandelingsarmen. De populatie bestond uit patiënten met technisch inoperatieve ziekten, patiënten met een kleine kans op chirurgische genezing en patiënten bij wie sparen van organen het doel was. De werkzaamheid en veiligheid waren alleen gericht op overlevingseindpunten en niet op het behoud van organen. Patiënten in de docetaxel-arm ontvingen 75 mg/m² docetaxel (T) via intraveneuze infusie op dag 1, gevolgd door 100 mg/m² cisplatine (P) toegediend als een 30 minuten- tot 3 uur durende intraveneuze infusie, gevolgd door 1000 mg/m² 5-fluoruracil (F) per dag als een continue intraveneuze infusie van dag 1 tot dag 4. Deze schema's werden elke 3 weken herhaald gedurende 3 cycli. Patiënten bij wie de ziekte niet verder ontwikkelde, ondergingen chemoradiotherapie (CRT) volgens de institutionele richtlijnen (TPF/CRT). Patiënten in de vergelijkingsarm ontvingen 100 mg/m² cisplatine (P) toegediend als een 30minuten- tot 3uurdurende intraveneuze infusie op dag 1, gevolgd door 1000 mg/m² 5-fluoruracil (F) per dag als een continue intraveneuze infusie van dag 1 tot dag 5. Deze schema's werden elke 3 weken herhaald gedurende 3 cycli. Patiënten bij wie de ziekte niet verder ontwikkelde, ondergingen chemoradiotherapie (CRT) volgens de institutionele richtlijnen (PF/CRT).

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

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

Eindpunt	Docetaxel + Cis + 5-FU n=255	Cis + 5-FU n=246
Mediane totale overleving (maanden) (95% CI)	70.6 (49.0-NA)	30.1 (20.9-51.5)
Risicoratio (95% CI) *p-waarde	0.70 (0.54-0.90) 0.0058	
Mediaan PFS (maanden) (95% CI)	35.45 (19.3-NA)	13.1 (10.6-20.2)
Risicoratio (95% CI) **p-waarde	0.71 (0.56-0.90) 0.004	
Beste totale respons (CR + PR) op chemotherapie (%) (95% CI) ***p-waarde	71.8 (65.8-77.2) 0.0070	64.2 (57.9-70.2)
Beste totale respons (CR + PR) op studiebehandeling [chemotherapie +/- chemoradiotherapie] (%) (95% CI) ***p-waarde	76.5 (70.8-81.5) 0.209	71.5 (65.5-77.1)

Een risicoratio van minder dan 1 duidt op voordeel van docetaxel + cisplatine + fluoruracil

* Onaangepaste lograngtest

** Onaangepaste logranktest, niet aangepast voor meerdere vergelijkingen

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

N.v.t. = niet van toepassing

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten van onderzoeken met docetaxel voor te leggen voor alle subsets van de pediatrische populatie in borstkanker, niet-kleincellige longkanker, prostaatkanker, maagcarcinoom en hoofd-en-halskanker, met uitzondering van type II en III minder gedifferentieerde nasofaryngeaal carcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetische eigenschappen van docetaxel zijn onderzocht in fase I studies bij kankerpatiënten na toediening van 20-115 mg/m². Het kinetisch profiel van docetaxel is dosisonafhankelijk en consistent met een drie-compartmentenmodel met halfwaardetijden voor de α -, β - en γ (terminaal) fasen van 4 minuten, 36 minuten en tussen respectievelijk 11,1 en 17,5 uur wanneer verzameld over een periode van 24 uur. In een aanvullend onderzoek waarin de farmacokinetiek van docetaxel bij vergelijkbare doses (75 - 100 mg/m²) bij patiënten werd beoordeeld, maar over een langer tijdsinterval (meer dan 22 dagen), werd een langere gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd tussen 91 en 120 uur gevonden. De late fase wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een relatief langzame efflux van docetaxel uit het perifere compartiment.

Distributie

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

Eliminatie

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

Speciale populaties

Oudere patiënten

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

Leverinsufficiëntie

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

Vochtretentie

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

Combinatietherapie

Doxorubicine

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

Capecitabine

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

Cisplatine

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

Cisplatine en 5-fluoro-uracil

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

Prednison en dexamethason

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

Prednison

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

5.3 Preklinische veiligheidsgegevens

De carcinogeniteit van docetaxel is niet bestudeerd.

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

watervrij citroenzuur
Povidon
Polysorbaat 80
Absolute alcohol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons:
2 jaar

Na het openen van de injectieflacons:

Elke injectieflacon is voor eenmalig gebruik en moet onmiddellijk na het openen gebruikt worden. Als de injectieflacons niet onmiddellijk gebruikt worden, zijn de bewaaromstandigheden en bewaartijd de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Na toevoegen aan de infuuszak:

Vanuit een microbiologisch standpunt moet reconstitutie/verdunding gebeuren in gecontroleerde en aseptische omstandigheden en moet het geneesmiddel onmiddellijk gebruikt worden. Als de injectieflacons niet onmiddellijk gebruikt worden, zijn de bewaaromstandigheden en bewaartijd de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Na toevoeging aan de infuuszak zoals aangewezen is, is de infuusoplossing van docetaxel voor 8 uur stabiel als hij bewaard wordt onder 25°C in pvc-vrije zakken. Hij moet gebruikt worden binnen de 8 uur (inclusief 1 uur waarin de intraveneuze toediening plaatsvindt).

Bovendien is de fysieke en chemische stabiliteit van de infuusoplossing aangetoond voor 3 dagen als deze bereid is zoals aangeraden en bewaard tussen 2 en 8°C en afgeschermd tegen licht.

De infuusoplossing van docetaxel is supergesatureerd, en kan daarom kristalliseren met de tijd. Als er kristallen verschijnen, kan de oplossing niet meer gebruikt worden en moet deze worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Voor de opslagvoorwaarden van de gereconstitueerde en verdunde product, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloos type I glazen injectieflacon met bromobutyl rubber stopper (type I) verzegeld met een aluminium kapje met polypropyleen schijfje. De injectieflacon wordt verpakt met of zonder een beschermende plastic wikkel.

Verpakkingsgrootten:

- 1 x 1 ml injectieflacon voor eenmalig gebruik
- 1 x 4 ml injectieflacon voor eenmalig gebruik
- 1 x 7 ml injectieflacon voor eenmalig gebruik
- 1 x 8 ml injectieflacon voor eenmalig gebruik

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Docetaxel Eugia is een antineoplastische stof en, zoals met andere potentieel toxische stoffen, dient men voorzichtig te zijn tijdens het bereiden van en werken met oplossingen van Docetaxel Eugia. Cytotoxische stoffen moeten alleen voor toediening klaargemaakt worden door personeel wat getraind is in het veilig werken et dergelijke bereidingen. Zwanger personeel mag geen cytotoxische middelen hanteren. Lees voor beginnen de lokale richtlijnen betreffende cytotoxische producten. Het gebruik van handschoenen wordt aanbevolen. Als Docetaxel Eugia concentraat of infusieoplossing in aanraking komt met de huid moet deze onmiddellijk en grondig gewassen worden met zeep en water. Als Docetaxel Eugia concentraat of infusieoplossing in aanraking komt met slijmvliesen moeten deze onmiddellijk en grondig gewassen worden met water. In geval van morsen, moet een getraind personeel dat geschikte persoonlijke beschermingskleding draagt, de maximale hoeveelheid materiaal verwijderen met behulp van een opruimingskit voor cytotoxische medicijn of aangewezen absorberende materialen. Het gebied moet worden gespoeld met grote hoeveelheden water. Alle verontreinigde schoonmaakmiddelen dienen te worden vernietigd overeenkomstig de lokale vereisten.

Bereiding van de oplossing voor infusie

Meer dan één injectieflacon van Docetaxel Eugia 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie kan nodig zijn om de benodigde dosis voor een individuele patiënt te verkrijgen. Op basis van de benodigde dosis uitgedrukt in mg, dient het corresponderende volume van 20 mg/ml docetaxel aseptisch uit een passend aantal injectieflacons opgezogen te worden met een spuit voorzien van meetstrepen en een naald. Als voorbeeld: een dosis van 140 mg docetaxel vereist 7 ml Docetaxel Eugia 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Voor doses minder dan 192 mg docetaxel moet de gewenste hoeveelheid Docetaxel Eugia 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie in een 250 ml infusiezak of fles met of 250 ml van een 50 mg/ml (5%) glucose oplossing voor infusie of een 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor infusie geïnjecteerd worden. Voor doses van meer dan 192 mg docetaxel is meer dan 250 ml infusie oplossing vereist, aangezien de maximum concentratie docetaxel 0,74 mg/ml infusie oplossing is.

Mix de infusiezak of fles handmatig met een wiegende beweging. De verdunde oplossing moet binnen 8 uur gebruikt worden en moet aseptisch toegediend worden as een 1 uurs-infuus bij kamertemperatuur en normale lichtomstandigheden.

Toediening

Voor instructies betreffende toediening, zie rubriek 4.2.

Zoals met alle parenterale producten moet dit geneesmiddel vóór gebruik visueel worden gecontroleerd. Oplossingen met een precipitaat mogen niet worden gebruikt.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Eugia Pharma (Malta) Limited, Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront, Floriana FRN 1914, Malta

8. VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Docetaxel Eugia 20 mg/ml (1 ml): BE378716

Docetaxel Eugia 20 mg/ml (4 ml): BE378725

Docetaxel Eugia 20 mg/ml (7 ml): BE378734

Docetaxel Eugia 20 mg/ml (8 ml): BE496720

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 28/09/2010

B. Datum van laatste hernieuwing van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

08/2024 – 08/2024