

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Docetaxel Hikma 20 mg/0,5 ml concentraat voor oplossing voor infusie.
Docetaxel Hikma 80 mg/4 ml concentraat voor oplossing voor infusie.
Docetaxel Hikma 160 mg/8 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat 20 mg docetaxel.

Eén injectieflacon met 1 ml concentraat bevat 20 mg docetaxel
Eén injectieflacon met 4 ml concentraat bevat 80 mg docetaxel
Eén injectieflacon met 8 ml concentraat bevat 160 mg docetaxel.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke injectieflacon met 1 ml concentraat bevat 0,5 ml watervrij ethanol (395 mg).
Elke injectieflacon met 4 ml concentraat bevat 2 ml watervrij ethanol (1,58 g).
Elke injectieflacon met 8 ml concentraat bevat 4 ml watervrij ethanol (3,16 g).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Het concentraat is een lichtgele tot bruinachtig-gele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Borstkanker

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

- operabele klierpositieve borstkanker
- operabele kliernegatieve borstkanker.

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

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

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

Niet-kleincellige longkanker

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

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

Prostaatkanker

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

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

Hoofd-halskanker

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Voor borst-, niet-kleincellige long-, maag- en hoofd-halskanker kan premedicatie gegeven worden bestaande uit een oraal corticosteroïd, zoals dexamethason 16 mg per dag (bijv. 8 mg 2 maal daags) gedurende 3 dagen, startend één dag voor de docetaxel behandeling, tenzij gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.4).

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 een 1-uurs infuus, elke 3 weken.

Borstkanker

Bij de adjuvante behandeling van operabele klierpositieve en kliernegatieve borstkanker is de aanbevolen dosering van docetaxel 75 mg/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 gevorderde of gemetastaseerde borstkanker 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 docetaxelinfuus gestart op de dag na de eerste trastuzumabdosis. De vervolgdoses docetaxel worden toegediend direct na voltooiing van de trastuzumabinfusie, als de voorgaande trastuzumabdosis goed werd verdragen. Voor trastuzumabdosering en -toediening, zie samenvatting van de productkenmerken van trastuzumab.

In combinatie met capecitabine is de aanbevolen dosering docetaxel 75 mg/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 capecitabine samenvatting van de productkenmerken.

Niet-kleincellige longkanker

Bij chemotherapie-naïeve patiënten die worden behandeld voor niet-kleincellige longkanker, is de aanbevolen dosis 75 mg/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.

Prostaatkanker

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-fluorouracil per dag als een 24-uur-durende continue infusie voor 5 dagen, gestart na de beëindiging van de cisplatine infusie. De behandeling dient elke 3 weken herhaald te worden. Patiënten dienen premedicatie te ontvangen met anti-emetica en voldoende hydratatie voor de cisplatinetoediening. Profylactisch G-CSF dient gebruikt te worden om het risico op hematologische toxiciteit te verminderen (zie ook “Doseringsaanpassingen tijdens behandeling”).

Hoofd-halskanker

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

- Inductiechemotherapie gevolgd door radiotherapie (TAX 323)
Voor de inductietherapie van inoperabel, lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (SCCHN), is de aanbevolen dosering 75 mg/m² docetaxel als een 1-uur-durende infusie, gevolgd door 75 mg/m² cisplatine als een 1-uur-durend infuus gegeven op dag 1, gevolgd door 750 mg/m² 5-fluorouracil per dag als continue infuus gedurende vijf dagen. Dit schema dient elke 3 weken toegediend te worden gedurende 4 cycli. Na chemotherapie dienen patiënten radiotherapie te ontvangen.
- Inductiechemotherapie gevolgd door chemoradiotherapie (TAX 324)
Voor de inductietherapie van patiënten met lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom (technisch inoperabel, kleine kans op chirurgische genezing en orgaanbehoud) in het hoofd-halsgebied (SCCHN), is de aanbevolen dosering 75 mg/m² docetaxel als een 1-uur-durend infuus op dag 1, gevolgd door 100 mg/m² cisplatine toegediend als een 30-minuten- tot 3-uur-durende infusie, gevolgd door 1000 mg/m² 5-fluorouracil per dag als continue infuus van dag 1 tot dag 4. Dit schema dient elke 3 weken toegediend te worden gedurende 3 cycli. Na chemotherapie dienen

patiënten chemoradiotherapie te ontvangen.

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

Doseringsaanpassingen tijdens de behandeling:

Algemeen

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

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

Adjuvante therapie bij borstkanker

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

In combinatie met cisplatine

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

In combinatie met capecitabine

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

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

In combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil

Indien een episode van 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 docetaxel cycli totdat het neutrofielenaantal hersteld is tot > 1500 cellen/mm³ en het bloedplaatjesaantal hersteld is tot > 100.000 cellen/mm³. Indien deze toxiciteit aanhoudt, dient de behandeling gestaakt te worden (zie rubriek 4.4).

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

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

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

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

Speciale patiëntengroepen:

Patiënten met leverfunctiestoornissen

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

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Docetaxel Hikma in nasofaryngeale carcinomen bij kinderen in de leeftijd van 1 maand tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van Docetaxel Hikma bij pediatrische patiënten voor de indicaties borstkanker, niet-kleincellige longkanker, prostaatkanker, adenocarcinoom van de maag en hoofd-halskanker, uitgezonderd type II en III minder gedifferentieerde nasofaryngeale carcinomen.

Ouderen

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

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

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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Hematologie

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

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

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

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

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 docetaxelinfusie, 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 docetaxelinfusie 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 docetaxelbehandeling, 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.

Ademhalingsstoornissen

Er zijn gevallen van acuut respiratoir distress syndroom, interstitiële pneumonie/pneumonitis, interstitiële longziekte, longfibrose en respiratoir falen gemeld; deze kunnen een fatale afloop hebben. Gevallen van bestralingspneumonitis werden gemeld bij patiënten die gelijktijdig radiotherapie ondergaan. Indien er zich nieuwe longsymptomen ontwikkelen of bestaande verergeren, moet de patiënt nauwkeurig opgevolgd worden, onmiddellijk onderzocht worden en de aangewezen behandeling krijgen. Onderbreking van de docetaxelbehandeling is aanbevolen tot de diagnose beschikbaar is. Vroegtijdig gebruik van ondersteunende zorgmaatregelen kunnen de toestand helpen verbeteren. Het nut om de docetaxelbehandeling te hervatten, moet nauwkeurig geëvalueerd worden.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

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

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

Voor de behandeling van patiënten met adenocarcinoom van de maag in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil, sloot de centrale klinische studie patiënten uit met ALT en/of AST > 1,5 x ULN geassocieerd met alkalische fosfatase > 2,5 x ULN en bilirubine > 1 x ULN; voor deze patiënten kunnen

geen dosisaanpassingen aanbevolen worden en dient docetaxel niet gebruikt te worden, tenzij strikt noodzakelijk.

Over combinatiebehandeling met docetaxel van patiënten met verminderde leverfunctie zijn geen gegevens beschikbaar over de andere indicaties.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

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

Centraal zenuwstelsel

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

Cardiale toxiciteit

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

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

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

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

Tweede primaire maligniteiten

Tweede primaire maligniteiten zijn gemeld toen docetaxel werd toegediend in combinatie met antikankerbehandelingen waarvan bekend is dat ze verband houden met tweede primaire maligniteiten. Tweede primaire maligniteiten (waaronder acute myeloïde leukemie, myelodysplastisch syndroom en non-Hodgkin-lymfoom) kunnen enkele maanden of jaren na behandeling met docetaxel optreden. Patiënten moeten gecontroleerd worden 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 (bijv. ketoconazol, itraconazol, claritromycine, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine en voriconazol) dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Aanvullende waarschuwingen voor gebruik in adjuvante behandeling van borstkanker

Gecomplieerde neutropenie

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

Gastrointestinale reacties

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

Congestief hartfalen (CHF)

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

Patiënten met 4 of meer positieve klieren

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

Ouderen

Waarschuwingen voor gebruik bij adjuvante behandeling van borstkanker

Er zijn 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 prostaatkankerstudie (TAX 327), 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 overgevoelighedsreacties, 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-fluorouracil in de maagkanker studie, waren 74 patiënten 65 jaar of ouder en 4 patiënten 75 jaar of ouder. Ernstige bijwerkingen traden vaker op bij ouderen dan bij

jongere patiënten. De volgende bijwerkingen (alle graden) traden $\geq 10\%$ hoger op bij patiënten die 65 jaar of ouder waren dan bij de jongere patiënten: lethargie, stomatitis, neutropenische infectie. Ouderen behandeld met TCF dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 50 vol% ethanol (alcohol), dit is tot 395 mg (0,5 ml) per injectieflacon, equivalent aan 10 ml bier of 4 ml wijn per injectieflacon voor Docetaxel Hikma 20 mg/1 ml

Dit geneesmiddel bevat 50 vol% ethanol (alcohol), dit is tot 1580 mg (2 ml) per injectieflacon, equivalent aan 40 ml bier of 17 ml wijn per injectieflacon voor Docetaxel Hikma 80 mg/4 ml

Dit geneesmiddel bevat 50 vol% ethanol (alcohol), dit is tot 3160 mg (4 ml) per injectieflacon, equivalent aan 80 ml bier of 33 ml wijn per injectieflacon voor Docetaxel Hikma 160 mg/8 ml

Schadelijk voor patiënten die lijden aan alcoholisme.

Er dient rekening gehouden te worden met zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, kinderen en groepen met een verhoogd risico zoals patiënten met leverziekten 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

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

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

Bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers, kan er, door een verminderd metabolisme, een toename zijn in het optreden van docetaxelbijwerkingen. Indien gelijktijdig gebruik van een sterke CYP3A4-remmer (bijv. ketoconazol, itraconazol, claritromycine, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine en voriconazol) niet vermeden kan worden, is nauwkeurige klinische monitoring noodzakelijk en kan een dosisaanpassing van docetaxel aangewezen zijn gedurende de behandeling met de sterkte CYP3A4-remmer (zie rubriek 4.4).

In een farmacokinetische studie met 7 patiënten leidde de gelijktijdige toediening van docetaxel met de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol tot een significante afname van de docetaxelklaring met 49%.

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

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

De farmacokinetiek van docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide werd niet beïnvloed bij gelijktijdige toediening.

Beperkte data afkomstig van één enkele ongecontroleerde studie suggereerde een interactie tussen docetaxel en carboplatine. Indien gecombineerd met docetaxel, was de klaring van carboplatine ongeveer 50% hoger dan eerder gerapporteerde waarden bij carboplatine monotherapie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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 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 als 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 in de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom moet, gezien de kans op bijwerkingen bij zuigelingen, de borstvoeding worden gestaakt tijdens de behandeling met docetaxel.

Fertiliteit

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. De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel en de bijwerkingen van het product kunnen een nadelig effect hebben op de rijvaardigheid of 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.
- 332 patiënten (TAX327) die docetaxel kregen in combinatie met prednison of prednisolon (klinisch-relevante behandelinggerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven).
- 1276 patiënten (respectievelijk 744 en 532 in TAX 316 en GEICAM 9805) die docetaxel kregen in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide (klinisch-relevante behandelinggerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven).

- 300 patiënten met adenocarcinoom van de maag (221 patiënten in fase III van de studie en 79 patiënten in fase II) die docetaxel kregen in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil (klinisch-relevante behandelinggerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven)
- 174 en 251 hoofd-halskankerpatiënten die docetaxel kregen in combinatie met cisplatine en 5-fluorouracil (klinisch-relevante behandelinggerelateerde bijwerkingen zijn weergegeven).
- 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), 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/erythem (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).

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

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

Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Huidreactie (G3/4: 5,9%); Nagelaandoeningen (ernstig 2,6%)		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie (ernstig 1,4%)	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		Verhoogd G3/4 bloed bilirubine (< 5%); Verhoogd G3/4 bloed alkalische fosfatase (< 4%); Verhoogd G3/4 AST (< 3%); Verhoogd G3/4 ALT (< 2%)	

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: bloedingen gerelateerd aan graad 3/4 trombocytopenie.

Zenuwstelselaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

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

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties (G3/4: 5%)	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie (G4: 54,2%); Anemie (G3/4: 10,8%); Trombocytopenie (G4: 1,7%)	Febriele neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen		Hypersensitiviteit (niet ernstig)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia	

Zenuwstelselaandoeningen	Perifere 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 bindweefselaandoeningen		Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (ernstig 12,4%); Vochtretentie (ernstig 0,8%); Pijn	
Onderzoeken		Verhoogd G3/4 bloed bilirubine (< 2%)

Getabelleerde lijst van bijwerkingen bij borstkanker voor 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%); Febriele neutropenie; Trombocytopenie (G4: 0,8%)		
Immuunsysteem-aandoeningen		Hypersensitiviteit (G3/4: 1,2%)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexia	
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere sensorische neuropathie (G3: 0,4%)	Perifeer motorische neuropathie (G3/4: 0,4%)	
Hartaandoeningen		Hartfalen; Aritmie (niet ernstig)	
Bloedvataandoeningen			Hypotensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 5%); Stomatitis (G3/4: 7,8%); Diarree (G3/4: 6,2%); Braken (G3/4: 5%); Constipatie		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Nagelaandoeningen (ernstig 0,4%); Huidreactie (niet ernstig)		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Myalgie	

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (ernstig 8,1%); Vochtretentie (ernstig 1,2%); Pijn	Reactie op de infusieplaats	
Onderzoeken		Verhoogd G3/4 bloed bilirubine (< 2,5%); Verhoogd G3/4 bloed alkalische fosfatase (< 2,5%)	Verhoogd G3/4 AST (< 1%); Verhoogd G3/4 ALT (< 1%)

Getabelleerde lijst van 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	
Immuunsysteem-aandoeningen	Hypersensitiviteit (G3/4: 2,5%)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia		
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere 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; Nagelaandoeningen (ernstig 0,7%); Huidreactie (G3/4: 0,2%)		
Skeletspierstelsel- En bindweefsel-aandoeningen	Myalgie (ernstig 0,5%)		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (ernstig 9,9%); Vochtretentie (ernstig 0,7%); Koorts (G3/4: 1,2%)	Reactie op de infusieplaats; Pijn	

Onderzoeken		Verhoogd G3/4 bloed bilirubine (2,1%); Verhoogd G3/4 ALT (1,3%)	Verhoogd G3/4 AST (0,5%); Verhoogd G3/4 bloed alkalische fosfatase (0,3%)
-------------	--	--	--

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

MedDRA systeem orgaanklassen	Zeervaa voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G3/4: 32%); Febriele neutropenie (inclusief neutropenie gerelateerd aan koorts en antibioticagebruik) of neutropenische sepsis	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia	
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen	Paresthesie; Hoofdpijn; Dysgeusie; Hypo-esthesie	
Oogaandoeningen	Toegenomen traanafscheiding; Conjunctivitis	
Hartaandoeningen		Hartfalen
Bloedvataandoeningen	Lymfoedeem	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis; Pijn in strottenhoofd/keel; Neus/keelontsteking; Dyspneu; Hoesten; Rinorroe	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid; Diarree; Braken; Constipatie; Stomatitis; Dyspepsie; Buikpijn	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia; Erytheem; Rash; Nagelaandoeningen	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie; Artralgie; Pijn in de extremiteiten; Botpijn; Rugpijn	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie; Perifeer oedeem; Pyrexie; Moeheid; Ontsteking van de slijmvliezen; Pijn; Griepverschijnselen; Pijn op de borst; Koude rillingen	Lethargie
Onderzoeken	Gewichtstoename	

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeervaa: Hematologische toxiciteit was verhoogd bij patiënten die trastuzumab en docetaxel kregen t.o.v. docetaxel alleen (32% graad 3/4 neutropenie versus 22%, op basis van de NCI-CTC criteria). Echter, dit kan een onderschatting zijn, omdat het bekend is dat 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.

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

MedDRA systeem orgaanklassen	Zeerv vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen		Orale candidiasis (G3/4: < 1%)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G3/4: 63%); Anemie (G3/4: 10%)	Trombocytopenie (G3/4: 3%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 1%); Afgenomen eetlust	Dehydratie (G3/4: 2%);
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie (G3/4: < 1%); Paresthesie (G3/4: < 1%)	Duizeligheid; Hoofdpijn (G3/4: < 1%); Perifere neuropathie
Oogaandoeningen	Toegenomen traanafscheiding	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Pijn in strottenhoofd/keel (G3/4: 2%)	Dyspneu (G3/4: 1%); Hoesten (G3/4: < 1%); Epistaxis (G3/4: < 1%)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Stomatitis (G3/4: 18%); Diarree (G3/4: 14%); Misselijkheid (G3/4: 6%); Braken (G3/4: 4%); Constipatie (G3/4: 1%); Buikpijn (G3/4: 2%); Dyspepsie	Pijn in de bovenbuik; Droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hand-voetsyndroom (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Nagelaandoeningen (G3/4: 2%)	Dermatitis; Erythemateuze uitslag (G3/4: < 1%); Nagelverkleuring; Onycholyse (G3/4: 1%)
Skeletspierstelsel- en 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%)

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

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

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

MedDRA systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 2,4%); Neutropene infectie (G3/4: 2,6%)		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Anemie (G3/4: 3%); Neutropenie (G3/4: 59,2%); Trombocytopenie (G3/4: 1,6%); Febriele neutropenie (G3/4: n.v.t.)		
Immuunsysteem-aandoeningen		Hypersensitiviteit (G3/4: 0,6%)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Dysgeusie (G3/4: 0,6%); Perifere 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 mediastinum-aandoeningen		Hoesten (G3/4: 0%)	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid (G3/4: 5,0%); Stomatitis (G3/4: 6,0%); Braken (G3/4: 4,2%); Diarree (G3/4: 3,4%); Constipatie (G3/4: 0,5%)	Buikpijn (G3/4: 0,4%)	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia (aanhoudend: < 3%); Huidaandoening (G3/4: 0,6%); Nagelaandoeningen (G3/4: 0,4%)		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie (G3/4: 0,7%); Artralgie (G3/4: 0,2%)		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Amenorroe (G3/4: n.v.t.)		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (G3/4: 10,0%); Koorts (G3/4: n.v.t.); Perifeer oedeem (G3/4: 0,2%)		
Onderzoeken		Gewichtstoename G3/4: 0%; Gewichtsafname (G3/4: 0,2%)	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen bij borstkanker voor de adjuvante behandeling met 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 perifere 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 perifere 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 perifere 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 perifere 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 de TAX316-studie ondervonden 26 patiënten in de TAC-arm en 17 in de FAC-arm congestief hartfalen. Met uitzondering van 1 patiënt in elke arm, werden meer dan 30 dagen na de behandelingsperiode alle patiënten gediagnosticeerd met CHF. 2 Patiënten in de TAC-arm en 4 patiënten in de FAC-arm zijn overleden als gevolg van hartfalen.

In de GEICAM 9805-studie kregen 3 patiënten (0,6%) in de TAC-arm en 3 patiënten (0,6%) in de FAC-arm congestief hartfalen tijdens de follow-upperiode. 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 de TAX316-studie bleef bij 687 van de 744 TAC-patiënten (92,3%) en bij 645 van de 736 FAC-patiënten (87,6%) alopecia aanhouden in de follow-upperiode na het einde van de chemotherapie.

Op het einde van de follow-upperiode (werkelijke mediane follow-uptijd van 8 jaar) bleef alopecia aanhouden bij 29 TAC-patiënten (3,9%) en 16 FAC-patiënten (2,2%).

In de GEICAM 9805-studie werd alopecia die begon tijdens de behandelingsperiode en aanhield tot in de follow-upperiode, nog steeds waargenomen bij 49 patiënten (9,2%) in de TAC-arm en 35 patiënten (6,7%) in de FAC-arm. Alopecia gerelateerd aan het studiegeneesmiddel begon of verslechterde tijdens de follow-upperiode bij 42 patiënten (7,9%) in de TAC-arm en bij 30 patiënten (5,8%) in de FAC-arm. Aan het einde van de follow-upperiode (mediane follow-uptijd van 10 jaar en 5 maanden) werd alopecia nog steeds waargenomen bij 3 patiënten (0,6%) in de TAC-arm en bij 1 patiënt (0,2%) 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-uptijd 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-uptijd 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-uptijd 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-uptijd 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-uptijd 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-uptijd 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 leukemie / Myelodysplastisch syndroom

Na 10 jaar follow-up in de TAX316-studie werd acute leukemie gerapporteerd bij 3 van de 744 TAC-patiënten (0,4%) en bij 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 gerapporteerd bij 2 van de 744 TAC-patiënten (0,3%) en bij 1 van de 736 FAC-patiënten (0,1%).

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

Neutropenische complicaties

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

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

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

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

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Neutropene infectie; Infectie (G3/4: 11,7%)	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Anemie (G3/4: 20,9%); Neutropenie (G3/4: 83,2%); Trombocytopenie (G3/4: 8,8%); Febriele neutropenie	
Immuunsysteemaandoeningen	Hypersensitiviteit (G3/4: 1,7)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere 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/ odyonofagie (G3/4: 0,7%)

Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia (G3/4: 4,0%)	Rash pruritus (G3/4: 0,7%); Nagelaandoeningen (G3/4: 0,7%); Afschilfering van de huid (G3/4: 0%)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Lethargie (G3/4: 19,0%); Koorts (G3/4: 2,3%); Vochtretentie (ernstig/levensbedreigend: 1%)	

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Febriele neutropenie 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).

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

- Inductiechemotherapie gevolgd door radiotherapie (TAX 323)

MedDRA systeem orgaanklassen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Soms voorkomende bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (G3/4: 6,3%); Neutropene infectie		
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Kankerpijn (G3/4: 0,6%)	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (G3/4: 76,3%); Anemie (G3/4: 9,2%); Trombocytopenie (G3/4: 5,2%)	Febriele neutropenie	
Immuunsysteem-aandoeningen		Hypersensitiviteit (niet ernstig)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie/Parosmie; Perifere 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%)	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	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 bindweefselaandoening en		Myalgie (G3/4: 0,6%)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Lethargie (G3/4: 3,4%); Pyrexie (G3/4: 0,6%); Vochtretentie; Oedeem		
Onderzoeken		Gewichtstoename	

- Inductiechemotherapie gevolgd door chemoradiotherapie (TAX 324)

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

Tweede primaire maligniteiten (frequentie niet bekend), waaronder non-Hodgkin-lymfoom, zijn gemeld in verband met docetaxel bij gebruik in combinatie met andere antikankerbehandelingen waarvan bekend is dat ze verband houden met tweede primaire maligniteiten. Acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom zijn gemeld (frequentie soms) in pivotale klinische studies bij borstkanker met TAC-regime.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

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

Immuunsysteemaandoeningen

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

Overgevoelighedsreacties (frequentie niet bekend) zijn gemeld met docetaxel bij patiënten die eerder overgevoelighedsreacties 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 cystoïd macula-oedeem (CMO) werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met docetaxel.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

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

Hartaandoeningen

Zelden zijn gevallen van myocardinfarct gemeld.

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

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

Maagdarmsstelselaandoeningen

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. Sclerodermaal-achtige veranderingen, gewoonlijk voorafgegaan door perifeer lymfoedeem, zijn gerapporteerd bij het behandelen 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 gelijktijdig gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen en gastro-intestinale stoornissen.

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).

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Er werden gevallen van elektrolytenstoornis gerapporteerd. Gevallen van hyponatriëmie werden gerapporteerd, meestal geassocieerd met dehydratie, braken en pneumonie. Gevallen van hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie werden waargenomen, doorgaans in combinatie met gastro-intestinale aandoeningen en in het bijzonder met diarree. Tumorlyssyndroom, mogelijk fataal, is gemeld (frequentie niet bekend).

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

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

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Taxanen, ATC-code: L01CD02

Werkingsmechanisme

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

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

Farmacodynamische effecten

In vitro bleek docetaxel cytotoxisch te zijn tegen verschillende murine 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 Hikma in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide: adjuvante therapie

Patiënten met operabele klierpositieve borstkanker (TAX 316)

Gegevens van een multicenter open label gerandomiseerde studie ondersteunen het gebruik van docetaxel voor de adjuvante behandeling van patiënten met operabele klierpositieve borstkanker en KPS $\geq$ 80%, tussen de 18 en 70 jaar. Na indeling op basis van het aantal positieve lymfeklieren (1-3, 4+), werden 1491 patiënten gerandomiseerd om behandeld te worden met of docetaxel 75 mg/m², toegediend 1 uur na doxorubicine 50 mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² (TAC arm) of doxorubicine 50 mg/m² gevolgd door fluoro-uracil 500

mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² (FAC arm). Beide regimes werden eenmaal 3-wekelijks toegediend gedurende 6 cycli. Docetaxel werd toegediend als een 1 uurs infuus, alle andere geneesmiddelen waren gegeven als een intraveneuze bolus op dag 1. G-CSF werd toegediend als secundaire profylaxe aan patiënten die gecompliceerde neutropenie (febriele neutropenie, verlengde neutropenie, of infecties) ontwikkelden. Patiënten in de TAC arm kregen profylactisch antibiotica met ciprofloxacin 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 oestrogenen en/of progesteronen na de laatste chemotherapiecyclus tamoxifen 20 mg dagelijks gedurende 5 jaar. Adjuvante bestraling werd voorgeschreven overeenkomstig de richtlijnen van de deelnemende centra en werd gegeven aan 69% van de patiënten in de TAC arm en 72% in de FAC arm. Er werden twee interim-analyses en één eindanalyse uitgevoerd. De eerste interim-analyse werd gepland 3 jaar nadat de helft van het aantal inclusies bereikt was. De tweede interim-analyse werd uitgevoerd nadat er in totaal 400 gevallen van DFS waren gerapporteerd, wat leidde tot een mediane follow-upperiode van 55 maanden. De eindanalyse werd uitgevoerd op het moment dat alle patiënten het follow-upbezoek op 10 jaar bereikt hadden (tenzij ze een DFS doormaakten of eerder verloren gingen voor follow-up). Ziektevrije overleving (DFS) was het primaire doeltreffendheidseindpunt en totale overleving (OS) was het secundaire doeltreffendheidseindpunt.

Een eindanalyse werd uitgevoerd met een feitelijke mediane follow-up van 96 maanden. De TAC arm vertoonde een significant langere ziektevrije overleving in vergelijking met de FAC arm. De incidentie van relapsen na 10 jaar was minder bij patiënten die TAC kregen, dan bij die FAC kregen (respectievelijk 39% versus 45%), dat wil zeggen een absolute risicoreductie van 6% (p = 0,0043). Overall survival na 10 jaar was eveneens verhoogd in TAC in vergelijking met FAC (respectievelijk 76% versus 69%); een absolute reductie van de sterftekans van 7% (p = 0,002).

Aangezien het voordeel waargenomen bij patiënten met 4 of meer positieve klieren niet statistisch significant was voor ziektevrije overleving en totale overleving, is de positieve baten/risicoverhouding voor TAC bij patiënten met 4 of meer positieve klieren niet volledig aangetoond bij de eindanalyse.

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

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

Patiëntsubgroep	Aantal patiënten	Ziektevrije overleving			Totale overleving		
		Hazard ratio*	95% CI	p =	Hazard ratio*	95% CI	p =
Aantal positieve klieren							
Totaal	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,746

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

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

Gegevens van een multicenter open label gerandomiseerde studie ondersteunen het gebruik van Docetaxel Hikma voor de adjuvante behandeling van patiënten met operabele kliernegatieve borstkanker die geschikt zijn voor chemotherapie. 1060 patiënten werden gerandomiseerd om behandeld te worden met óf Docetaxel Hikma 75 mg/m² toegediend 1 uur na doxorubicine 50 mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² (539 patiënten in de TAC-arm), óf doxorubicine 50 mg/m² gevolgd door fluoro-uracil 500 mg/m² en cyclofosfamide 500 mg/m² (521 patiënten in de FAC-arm), als adjuvante behandeling van operabele kliernegatieve borstkankerpatiënten met een hoog risico op relapse volgens de 1998 St. Gallen criteria (tumorgrootte > 2 cm en/of negatieve ER en PR en/of hoge histologische/nucleaire graad (graad 2 tot 3) en/of een leeftijd < 35 jaar). Beide regimes werden eenmaal per 3 weken toegediend gedurende 6 cycli. Docetaxel Hikma werd toegediend als een 1 uurs infuus, alle andere geneesmiddelen werden elke drie weken intraveneus toegediend op dag 1. Primaire profylactische G-CSF werd verplicht in de TAC-arm nadat 230 patiënten waren gerandomiseerd. De incidentie van Graad 4 neutropenie, febriele neutropenie en neutropenische infectie

was verlaagd bij patiënten die primaire G-CSF profylaxe ontvingen (zie rubriek 4.8). Na de laatste chemotherapie-cyclus ontvingen de patiënten met ER+ en/of PgR+ tumoren in beide armen tamoxifen 20 mg eenmaal daags gedurende maximaal 5 jaar. Adjuvante bestralingstherapie werd toegepast volgens de richtlijnen van de deelnemende instituten en werd aan 57,3% van de patiënten gegeven die TAC ontvingen en aan 51,2% van de patiënten die FAC ontvingen.

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

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

Bij de mediane follow-up-tijd van 77 maanden, was de totale overleving (OS) langer in de TAC-arm; de met TAC behandelde patiënten vertoonden een verlaging van het risico op overlijden van 24% vergeleken met FAC (hazard ratio = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, $p = 0,29$). De verdeling van OS verschilde echter niet significant tussen de 2 groepen.

Bij de mediane follow-up-tijd van 10 jaar en 5 maanden vertoonden met TAC behandelde patiënten een verlaging van het risico op overlijden van 9% vergeleken met de met FAC behandelde patiënten (hazard ratio = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)).

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

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

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

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

Patiëntsubgroep	Aantal patiënten in de TAC-groep	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 hazard ratio (TAC/FAC) van minder dan 1 toont aan dat TAC geassocieerd wordt met een langere ziektevrije overleving vergeleken met FAC.

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicine en cyclofosfamide

CI = confidentie interval

ER = oestrogeenreceptor

PR = progesteronreceptor

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

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

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

Bij patiënten bij wie 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/m^2 als infuus over 1 uur ofwel paclitaxel 175 mg/m^2 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 Hikma 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/m^2) in combinatie met docetaxel (75 mg/m^2) (AT-arm) versus doxorubicine (60 mg/m^2) in combinatie met cyclofosfamide (600 mg/m^2) (AC-arm). Beide schema's werden toegediend op dag 1, iedere 3 weken.

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

In dit onderzoek liet de AT-arm een hogere incidentie zien dan de AC-arm van ernstige neutropenie (90% versus 68,6%), febrile 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 Hikma 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/m^2 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)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

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

¹Full analysis set (intent-to-treat)

²Geschatte mediane overleving

Docetaxel Hikma 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-kleincellige longkanker

Eerder met chemotherapie met of zonder radiotherapie behandelde patiënten

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

Morfinebevattende analgetica (p<0,01), analgetica die geen morfine bevatten (p < 0,01), andere geneesmiddelen in verband met de ziekte (p = 0,06) en radiotherapie (p < 0,01), werden minder gebruikt bij patiënten behandeld met docetaxel 75 mg/m² vergeleken met die welke werden behandeld met BSC. Het overall responspercentage bedroeg 6,8% in de groep evalueerbare patiënten en de mediane duur van de response was 26,1 weken.

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-kleincellige longkanker, met KPS van 70% of hoger en die niet eerder chemotherapie hiervoor ontvingen, gerandomiseerd over docetaxel (T) 75 mg/m² als 1-uurs infusie, direct gevolgd door cisplatine (Cis) 75 mg/m² gedurende 30-60 minuten elke 3 weken (TCis), of docetaxel 75 mg/m² als 1-uurs infuus in combinatie met carboplatine (AUC 6 mg/ml·min) gedurende 30-60 minuten elke 3 weken, of vinorelbine (V) 25 mg/m² toegediend gedurende 6-10 minuten op dagen 1, 8, 15, 22, gevolgd door cisplatine 100 mg/m² toegediend op dag 1 en herhaald elke 4 weken (VCis).

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

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

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

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

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

Prostaatkanker

Gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker

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

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

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

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

Eindpunten	Docetaxel 3-wekelijks	Docetaxel wekelijks	Mitoxantron 3-wekelijks
Aantal patiënten	335	334	337
Mediane overleving (maanden)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Hazard ratio	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-waarde ^{†*}	0,0094	0,3624	--
Aantal patiënten	291	282	300
PSA** respons rate (%)	45,4	47,9	31,7

95% CI p-waarde*	(39,5-51,3) 0,0005	(41,9-53,9) < 0,0001	(26,4-37,3) --
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-wekelijkse 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 ("seamless phase design") (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*	< 0,0001	--
PSA-respons** na 6 maanden – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-waarde ^{a*}	< 0,0001	--
PSA-respons** na 12 maanden – 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-label, gerandomiseerde studie was uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van docetaxel te beoordelen voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag, inclusief adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang, die voor deze gemetastaseerde aandoening niet eerder chemotherapie hebben ontvangen. In totaal zijn 445 patiënten met KPS > 70 behandeld met of docetaxel (T) (75 mg/m² op dag 1) in combinatie met cisplatine (C) (75 mg/m² op dag 1) en 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² per dag gedurende 5 dagen) of cisplatine (100 mg/m² op dag 1) en 5-fluorouracil (1000 mg/m² per dag gedurende 5 dagen). De duur van een behandelcyclus was 3 weken voor

de TCF groep en 4 weken voor de CF groep. Het mediaan aantal cycli toegediend per patiënt was 6 (met een bereik van 1-16) voor de TCF groep vergeleken met 4 (met een bereik van 1-12) voor de CF groep. De tijd tot progressie (TTP) was het primaire eindpunt. De risicoverlaging van de progressie was 32,1% en geassocieerd met een significant langere TTP ($p = 0,0004$) in het voordeel van de TCF groep. De totale overleving was ook significant langer ($p = 0,0201$) in het voordeel van de TCF groep met een risicoverlaging van mortaliteit van 22,7%. De resultaten van de werkzaamheid zijn opgesomd in de volgende tabel:

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

Eindpunt	TCF n=221	CF n=224
Mediaan TTP (maanden) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Risicoratio (95% CI) *p-waarde	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Mediane overleving (maanden) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-jaarsschatting (%)	18,4	8,8
Risicoratio (95% CI) *p-waarde	1,293 (1,041-1,606) 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-label, gerandomiseerd onderzoek (TAX323). In dit onderzoek werden 358 patiënten met inoperabel, lokaal gevorderd SCCHN en een WHO performance status van 0 of 1, gerandomiseerd 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-fluorouracil (F) per dag als een continu infuus gedurende 5 dagen. Dit schema werd elke 3 weken gedurende 4 cycli gevolgd als tenminste een kleine respons ($\geq 25\%$ 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-fluorouracil (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	Docetaxel + Cis + 5-FU n=177	Cis + 5-FU n=181
Mediane progressievrije overleving (maanden) (95% CI) Aangepaste risicoratio (95% CI) *p-waarde	11,4 (10,1-14,0) 0,70 (0,55-0,89) 0,0042	8,3 (7,4-9,1)
Mediane overleving (maanden) (95% CI) Risicoratio (95% CI) **p-waarde	18,6 (15,7-24,0) 0,72 (0,56-0,93) 0,0128	14,5 (11,6-18,7)
Beste totale respons op chemotherapie (%) (95% CI) ***p-waarde	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Beste totale respons op studiebehandeling [chemotherapie +/- radiotherapie] (%) (95% CI) ***p-waarde	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Mediane duur van respons op chemotherapie ± radiotherapie (maanden) (95% CI) Risicoratio (95% CI) **p-waarde	n=128 15,7 (13,4-24,6) 0,72 (0,52-0,99) 0,0457	n=106 11,7 (10,2-17,4)

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

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

**Logrank test

*** χ^2 -test

Parameters voor de kwaliteit van leven

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

Klinisch voordeel parameters

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

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

- Inductiechemotherapie gevolgd door chemoradiotherapie (TAX 324)

De veiligheid en werkzaamheid van docetaxel bij de inductietherapie van patiënten met lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (SCCHN) is geëvalueerd in een fase III multicenter, open-label, gerandomiseerd onderzoek (TAX 324). In dit onderzoek werden 501 patiënten met lokaal gevorderd SCCHN en een WHO performance status van 0 of 1, gerandomiseerd 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-fluorouracil (F) per dag als een continue intraveneuze infusie van dag 1 tot dag 4. Deze schema's werden elke 3 weken herhaald gedurende 3 cycli. Patiënten bij wie de ziekte niet verder ontwikkelde, ondergingen chemoradiotherapie (CRT) volgens de institutionele richtlijnen (TPF/CRT). Patiënten in de vergelijkingsarm ontvingen 100 mg/m² cisplatine (P) toegediend als een 30-minuten- tot 3-uur-durende intraveneuze infusie op dag 1, gevolgd door 1000 mg/m² 5-fluorouracil (F) per dag als een continue intraveneuze infusie van dag 1 tot dag 5. Deze schema's werden elke 3 weken herhaald gedurende 3 cycli. Patiënten bij wie de ziekte niet verder ontwikkelde, ondergingen chemoradiotherapie (CRT) volgens de institutionele richtlijnen (PF/CRT).

Patiënten in beide behandelingsarmen ontvingen 7 weken CRT na inductiechemotherapie met een minimum interval van 3 weken en niet later dan 8 weken na het begin van de laatste cyclus (dag 22 tot dag 56 van de laatste cyclus). Carboplatine (AUC 1,5) werd tijdens de radiotherapie toegediend als een 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 docetaxel-arm ontvingen profylactisch antibiotica. Het primaire werkzaamheidseindpunt van dit onderzoek, totale overleving (OS) (logrank test, $p = 0,0058$), was significant hoger in de docetaxel-arm vergeleken met de PF-arm (mediaan OS: 70,6 versus 30,1 maanden respectievelijk) met een risicoverlaging van de mortaliteit van 30% vergeleken met de PF-arm (risicoratio (HR) = 0,70, 95% betrouwbaarheidsinterval (CI) = 0,54 – 0,90) met een gemiddelde mediane follow-up tijd van 41,9 maanden. Het secundaire eindpunt, PFS, vertoonde een risicoverlaging van de progressie of overlijden van 29% en een 22 maanden verbetering in de mediaan PFS (35,5 maanden voor TPF en 13,1 maanden voor PF). Dit was ook statistisch significant met een HR van 0,71; 95% CI 0,56 – 0,90; logrank test $p = 0,004$. De resultaten van de werkzaamheid zijn opgesomd in de volgende tabel:

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

Eindpunt	Docetaxel + Cis + 5-FU n=255	Cis + 5-FU n=246
Mediane totale overleving (maanden) (95% CI)	70,6 (49,0 – n.v.t.)	30,1 (20,9 – 51,5)
Risicoratio (95% CI) *p-waarde	0,70 (0,54 – 0,90) 0,0058	
Mediaan PFS (maanden)	35,5 (19,3 – n.v.t.)	13,1 (10,2-17,4)

(95% CI) 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)	64,2 (57,9 – 70,2)
	0,070	
Beste totale respons (CR + PR) op studiebehandeling [chemotherapie +/- chemoradiotherapie] (%) (95% CI) ***p-waarde	76,5 (70,8 – 81,5)	71,5 (65,5 – 77,1)
	0,209	

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

* Onaangepaste logrank test

** Onaangepaste logrank test, niet aangepast voor meerdere vergelijkingen

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

N.v.t. = niet van toepassing

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetische eigenschappen van docetaxel zijn onderzocht in fase I studies bij kankerpatiënten na toediening van 20-115 mg/m². Het kinetisch profiel van docetaxel is dosisonafhankelijk en consistent met een drie-compartimentenmodel met halfwaardetijden voor de α -, β - en γ (terminaal) fasen van respectievelijk 4 minuten, 36 minuten en tussen 11,1 uur 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 gemiddelde piekplasmaconcentratie van 3,7 µg/ml bereikt met een corresponderende AUC van 4,6 uur.µg/ml.

Gemiddelde waarden voor de totale klaring en het steady-state verdelingsvolume waren respectievelijk 21 l/uur/m² en 113 l. Interindividuele variatie in de totale klaring was ongeveer 50%. Docetaxel is voor meer dan 95% gebonden aan plasma-eiwitten.

Eliminatie

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

Speciale patiëntengroepen

Leeftijd en geslacht

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

Leverfunctiestoornissen

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

Vochtretentie

Docetaxelklaring was niet veranderd bij patiënten met lichte tot matige 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-fluorouracil

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

Prednison en dexamethason

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

Prednison

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De carcinogeniteit van docetaxel is niet bestudeerd.

Uit de *in-vitro* micronucleus- en chromosoomabberatietest in CHO-K₁ cellen en uit de *in-vivo* micronucleustest bij de muis bleek docetaxel 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

Polysorbaat 80
Ethanol, anhydrisch
Citroenzuur

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 injectieflacon
2 jaar

Na het openen van de injectieflacon

Elke injectieflacon is alleen voor eenmalig gebruik en moet onmiddellijk worden gebruikt na het openen. Indien het product niet meteen wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en bewaarcondities bij gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Na toevoeging aan de infuuszak

Vanuit microbiologisch standpunt moet de reconstitutie/verdunding plaatsvinden onder gecontroleerde en aseptische voorwaarden en het geneesmiddel moet onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet meteen wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en bewaarcondities bij gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Na toevoeging zoals aanbevolen in de infuuszak, is de docetaxelinfusieoplossing bij bewaring onder 25°C stabiel voor 8 uur. Het moet binnen 8 uur gebruikt worden (inclusief de één uur durende toediening van de intraveneuze infusie).

Bovendien werd de fysieke en chemische stabiliteit van de gebruiksklare infusie-oplossing bereid volgens de aanbevelingen aangetoond in niet-PVC zakken tot 48 uur bij bewaring tussen 2 en 8°C.

De infusie-oplossing van docetaxel is overgesatureerd en deze kan dan ook met de tijd kristalliseren. Als er kristallen verschijnen, mag de oplossing niet langer gebruikt worden en moet deze weggegooid worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities van het verdunde product, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

6 ml heldere glazen (type I) injectieflacon, gesloten met 20 mm met teflon omhulde chlorobutylrubber en 20 mm aluminum flip-off dop, met een inhoud van 1 en 4 ml concentraat.

10 ml heldere glazen (type I) injectieflacon, gesloten met 20 mm met teflon omhulde chlorobutylrubber en 20 mm aluminum flip-off dop, met een inhoud van 8 ml concentraat.

Elke doos bevat één injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Docetaxel Hikma is een antineoplastisch geneesmiddel en net als met andere potentieel toxische producten, is voorzichtigheid geboden bij het hanteren en bereiden van oplossingen van Docetaxel Hikma. Het gebruik van handschoenen is aanbevolen.

Als er Docetaxel Hikma concentraat of infusie-oplossing in contact zou komen met de huid, moet u deze onmiddellijk en grondig met zeep en water wassen. Als er Docetaxel Hikma concentraat of infusie-oplossing in contact zou komen met de slijmvliezen, moet u deze onmiddellijk en grondig met water wassen.

Bereiding voor intraveneuze toediening

Bereiding van de infusieoplossing

GEBRUIK GEEN andere docetaxelgeneesmiddelen die verpakt zijn in 2 injectieflacons (concentraat en oplosmiddel) met dit geneesmiddel (Docetaxel Hikma 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml en 160 mg/8 ml concentraat voor oplossing voor infusie, dat slechts 1 injectieflacon bevat).

Docetaxel Hikma 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml en 160 mg/8 ml concentraat voor oplossing voor infusie vereist GEEN voorafgaande verdunning met een oplosmiddel en is klaar om toe te voegen aan de infusieoplossing.

Elke injectieflacon is voor eenmalig gebruik en moet onmiddellijk worden gebruikt.

Als de injectieflacons gekoeld bewaard worden, laat dan het vereiste aantal dozen van Docetaxel Hikma concentraat voor oplossing voor infusie 5 minuten bij een temperatuur onder 25°C staan vóór gebruik.

Er kan meer dan één injectieflacon van Docetaxel Hikma concentraat voor oplossing voor infusie nodig zijn om de vereiste dosis voor de patiënt te bereiden. Zuig met een gekalibreerde spuit met een 21G-naald aseptisch de vereiste hoeveelheid Docetaxel Hikma concentraat voor oplossing voor infusie op.

In Docetaxel Hikma 20mg/1ml injectieflacon, 80 mg/4 ml injectieflacon en 160 mg/8 ml injectieflacon is de concentratie van docetaxel 20 mg/ml.

Het vereiste volume van Docetaxel Hikma concentraat voor oplossing voor infusie moet worden geïnjecteerd met één enkele injectie (één prik) in een 250 ml infuuszak of fles met een inhoud van ofwel 5% glucoseoplossing of 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie.

Als een dosis groter dan 190 mg docetaxel vereist is, gebruik dan een groter volume van de infusievloeistof zodat de concentratie niet hoger wordt dan 0,74 mg/ml docetaxel.

Meng de infuuszak of fles manueel met een draaibeweging.

De oplossing in de infuuszak moet gebruikt worden binnen 8 uur en bewaard beneden 25°C, ook tijdens het uur van de infusie aan de patiënt.

Net als alle parenteraal toegediende producten, moet de Docetaxel Hikma infusieoplossing visueel geïnspecteerd worden vóór gebruik, en oplossingen die neerslag bevatten moeten weggegooid worden.

Restanten van het geneesmiddel alsook alle materialen die gebruikt werden voor reconstitutie, verdunning en toediening moeten worden vernietigd volgens standaard ziekenhuisprocedures voor antineoplastische stoffen en met inachtneming van de geldende wetten inzake verwerking van gevaarlijk afval.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó 8, 8A e 8B

2705-906 Terrugem SNT, Portugal
Tel.: +351 219608410
e-mail: portugalgeral@hikma.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 132383
RVG 132384
RVG 132385

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 december 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken: 4.4, 4.6 en 5.2: 28 maart 2025