

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

Docefrez 20 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

20 mg docetaxel (vízmentes) egyadagos, port tartalmazó injekciós üvegenként.  
A feloldást követően 1 ml koncentrátum 24 mg docetaxelt tartalmaz.

az oldószer 35,4 tömeg% etanolt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér, liofilizált por.

Az oldószer viszkózus, tiszta és színtelen oldat.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

#### Emlőcarcinoma

A Docefrez doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinálva adjuváns kezelésként a következő esetekben javallt:

- operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinoma
- operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinoma

Operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinoma esetén az adjuváns kezelést azokra a betegekre kell korlátozni, akik a korai emlőcarcinoma elsődleges kezelésére vonatkozó, nemzetközileg elfogadott kritériumok szerint alkalmasak a kemoterápiára (lásd 5.1 pont).

Docefrez doxorubicinnel kombinálva lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésére javallt olyan betegeknél, akik korábban e miatt az állapotuk miatt még nem részesültek citotoxikus kezelésben.

Docefrez monoterápia citotoxikus kezelésre nem reagáló, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésére javallt. Az előzetes kemoterápia során egy antraciklint vagy egy alkiláló szert kellett alkalmazni.

Docefrez trastuzumabbal kombinálva olyan betegek metasztatikus emlőcarcinomájának kezelésére javallt, akiknek a daganata HER2-t overexpresszál, és akik korábban nem kaptak metasztatikus betegség miatt kemoterápiát.

Docefrez kombinációban kapecitabinnal citotoxikus kezelésre nem reagáló, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésére javallt. Az előzetes kemoterápia során antraciklin származékot kellett alkalmazni.

### Nem-kissejtes tüdőcarcinoma

Docefrez előzetes kemoterápiás kezelésre nem reagáló, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem-kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére javallt.

Docefrez ciszplatinnal kombinációban nem eltávolítható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem-kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére javallt olyan betegeknél, akik korábban e miatt az állapotuk miatt még nem részesültek kemoterápiás kezelésben.

### Prosztatacarcinoma

A Docefrez prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban hormon rezisztens metasztatikus prosztata carcinoma kezelésére javallt.

### Gyomor adenocarcinoma

A Docefrez ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban, metasztatikus gyomor adenocarcinomában - beleértve a gastroesophagealis átmenet adenocarcinomáját - szenvedő betegek kezelésére javallt, akik metasztatikus betegségükre kemoterápiás kezelésben korábban nem részesültek.

### Fej - és nyaki carcinoma

A Docefrez ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban lokálisan előrehaladott fej - és nyaki squamosus sejtes carcinomában szenvedő betegek indukciós kezelésére javallt.

## **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A docetaxel-kezelés kizárólag a citotoxikus kemoterápiás kezelésre szakosodott részlegeken, a daganatellenes kemoterápiában járatos szakorvos felügyelete alatt végezhető (lásd 6.6 pont).

### Ajánlott adag:

Emlő-, nem-kissejtes tüdő-, gyomor- valamint fej- és nyaki carcinoma esetén, ha nem ellenjavallt, orális kortikoszteroidot tartalmazó premedikáció alkalmazható, így például 16 mg dexametazon naponta (pl. naponta kétszer 8 mg) 3 napig a docetaxel adagolás előtt 1 nappal elkezdve (lásd 4.4 pont). Profilaktikus céllal G-CSF adható a hematológiai toxicitás kockázatának csökkentésére. Prosztata carcinoma prednizonnal vagy prednizolonnal történő kombinált kezelésekor a javasolt premedikáció 8 mg orális dexametazon 12 órával, 3 órával és 1 órával a docetaxel infúzió előtt (lásd 4.4 pont).

A docetaxelt egy órás infúzióban kell beadni három hetente.

### Emlőcarcinoma

Az operábilis, nyirokcsomó-pozitív és nyirokcsomó-negatív emlőcarcinoma adjuváns kezelése esetén a docetaxel ajánlott adagja  $75 \text{ mg/m}^2$ , amit 1 órával az  $50 \text{ mg/m}^2$  adagban alkalmazott doxorubicin és az  $500 \text{ mg/m}^2$  adagban alkalmazott ciklofoszfamid adását követően, 3 hetenként, 6 cikluson keresztül kell alkalmazni (TAC protokoll) (lásd még az „Adag módosítása kezelés közben” fejezetet).

A lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő beteg kezelésére a docetaxel ajánlott adagja monoterápiában  $100 \text{ mg/m}^2$ . Elsővonalbeli kezelésben a kombinációs terápia ajánlott adagja  $75 \text{ mg/m}^2$  docetaxel és  $50 \text{ mg/m}^2$  doxorubicin.

Trasztuzumabbal kombinálva a docetaxel ajánlott adagja 3 hetenként  $100 \text{ mg/m}^2$ , a trasztuzumab hetenkénti adása mellett. A pivotalis vizsgálatban az első docetaxel infúziót a trasztuzumab első adagját követő napon adták. A soron következő docetaxel adagokat közvetlenül a trasztuzumab infúzió befejezése után adták be, amennyiben az előző trasztuzumab adag jól tolerálható volt. A trasztuzumab adagjával és alkalmazásával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

Kapecitabinnal kombinációban a docetaxel ajánlott adagja  $75 \text{ mg/m}^2$  3 hetenként és  $1250 \text{ mg/m}^2$  kapecitabin, naponta kétszer (étkezés után 30 percen belül) 2 héten át, amit egy 1 hetes szünet követ.

A kapecitabin dózisának testfelszínnek megfelelő kiszámítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.

#### Nem-kissejtes tüdőcarcinoma

Nem-kissejtes tüdőcarcinoma elsővonalbeli kezelésére a kombinációs terápia ajánlott adagja 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel, amelyet közvetlenül 75 mg/m<sup>2</sup> ciszplatin követ 30-60 perces infúzióban. Egy előzetes sikertelen, platinaalapú kemoterápiás kezelést követően a docetaxel monoterápia ajánlott adagja 75 mg/m<sup>2</sup>.

#### Prostata carcinoma

A docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m<sup>2</sup>. 5 mg prednizon vagy prednizolon adandó orálisan naponta kétszer, folyamatosan (lásd 5.1 pont).

#### Gyomor adenocarcinoma

A docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m<sup>2</sup> egyórás infúzióban, ezt 1-3 órán át tartó infúzióban 75 mg/m<sup>2</sup> ciszplatin követi (mindkettő csak az 1. nap), majd a ciszplatin infúzió befejezése után 5 napig 750 mg/m<sup>2</sup>/nap 5-fluorouracil 24-órás folyamatos infúzió következik. A kezelést háromhetente ismétlik. A betegeket a ciszplatin alkalmazásához antiemetikus premedikációban és megfelelő hidratációban kell részesíteni. A hematológiai toxicitás kockázatának csökkentése végett profilaktikus G-CSF-t kell használni (lásd még „Az adag módosítása kezelés közben”).

#### Fej-nyaki carcinoma

A betegeket (a ciszplatin alkalmazását megelőzően és azt követően) antiemetikus premedikációban és megfelelő hidrációban kell részesíteni. A hematológiai toxicitás kockázatának csökkentése érdekében profilaktikus G-CSF-t lehet alkalmazni. A TAX 323 és a TAX 324 vizsgálatban, mindegyik docetaxel karon szereplő beteg profilaktikus antibiotikum kezelésben részesült.

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)  
Az inoperábilis, lokálisan előrehaladott fej és nyaki squamosus sejtes carcinoma („squamous cell carcinoma of the head neck” - SCCHN) indukciós kezelésében a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m<sup>2</sup> egyórás infúzióban, melyet 75 mg/m<sup>2</sup> ciszplatin egyórás infúziója követ az első kezelési napon, majd 5-fluorouracil 750 mg/m<sup>2</sup>/nap folyamatos infúziója következik 5 napon keresztül. Ez a kezelési séma 4 cikluson keresztül háromhetente ismétlődő. A kemoterápiás kezelést követően a betegeknek sugárkezelésben kell részesülniük.
- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)  
A lokálisan előrehaladott (technikailag nem reszekálható, sebészetileg kis valószínűséggel gyógyítható és szervmegőrző célú) fej- és nyaki squamosus sejtes carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek indukciós kezelésében, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m<sup>2</sup> egyórás intravénás infúzióban az első napon, melyet 100 mg/m<sup>2</sup> ciszplatin 30 perces - háromórás intravénás infúziója követ, végül naponta 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil követi, folyamatos infúzióban az 1.-től a 4. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismétlik, 3 kezelési cikluson keresztül. A kemoterápiát követően, a betegeket sugárkezeléssel kombinált kemoterápiában kell részesíteni.

A ciszplatin és az 5-fluorouracil adagjának módosítására vonatkozóan lásd a megfelelő alkalmazási előírást.

#### Az adag módosítása kezelés közben

##### Általánosságban

A docetaxelt akkor lehet alkalmazni, amikor a neutrophil granulocyták száma legalább 1500 sejt/mm<sup>3</sup>. Azoknál a betegeknél, akiknél a docetaxel-kezelés alatt lázas neutropenia, több mint egy héti 500 sejt/mm<sup>3</sup> alatti neutrophil granulocytaszám, súlyos vagy kumulatív bőrelváltozás, illetve súlyos perifériás neuropathia jelentkezik, a docetaxel adagját 100 mg/m<sup>2</sup>-ről 75 mg/m<sup>2</sup>-re és/vagy 75 mg/m<sup>2</sup>-ről 60 mg/m<sup>2</sup>-re kell csökkenteni. Amennyiben 60 mg/m<sup>2</sup> dózis mellett továbbra is fennállnak ezek a reakciók, akkor abba kell hagyni a kezelést.

### Az emlőcarcinoma adjuváns kezelése

Meg kell fontolni a G-CSF primer profilaktikus alkalmazását azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinoma miatti docetaxel, doxorubicin és ciklofoszamid (TAC) adjuváns kezelésben részesülnek. Azoknál a betegeknél, akiknél lázas neutropenia és/vagy neutropeniás fertőzés alakul ki, a docetaxel dózisát az összes soron következő ciklusban  $60 \text{ mg/m}^2$ -re kell csökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 3-as vagy 4-es fokozatú stomatitisben szenvedő betegek adagját  $60 \text{ mg/m}^2$ -re kell csökkenteni.

### Ciszplatinnal kombinációban:

Azoknál a betegeknél, akik kezdetben  $75 \text{ mg/m}^2$  docetaxelt kaptak ciszplatinnal kombinációban és akiknek a minimális thrombocytaszám  $25\,000 \text{ sejt/mm}^3$  alá süllyedt a korábbi kezelés során, illetve akiknél lázas neutropenia vagy egyéb súlyos, nem hematológiai toxicitás lép fel, a docetaxel adagját a következő ciklus során  $65 \text{ mg/m}^2$ -re kell csökkenteni. A ciszplatin dózisának módosítására vonatkozóan lásd a megfelelő alkalmazási előírást.

### Kapecitabin kombináció esetén

- A kapecitabin adagolásának módosítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.
- Amennyiben először lép fel 2-es fokozatú toxicitás, ami a következő docetaxel/kapecitabin-kezelés megkezdésekor is fennáll, akkor a kezelést a toxicitás 0-1-es fokozatúvá mérséklődéséig el kell halasztani, majd az eredeti adag 100%-ával folytatható a kezelés.
- Amennyiben a ciklus során másodszor lép fel 2-es fokozatú toxicitás, illetve először lép fel 3-as fokozatú toxicitás, akkor a kezelést a toxicitás 0-1-es fokozatúvá mérséklődéséig el kell halasztani, majd a továbbiakban a docetaxel-kezelést  $55 \text{ mg/m}^2$ -es dózissal kell folytatni.
- Bármely további toxicitás fellépésekor, illetve 4-es fokozatú toxicitás esetén a docetaxel adagolását abba kell hagyni.

A trasztuzumab adagjának módosításával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

### Ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban

Amennyiben a G-CSF adása ellenére lázas neutropeniás esemény, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés fordul elő, a docetaxel adagját  $75$ -ről  $60 \text{ mg/m}^2$ -re kell csökkenteni. Amennyiben egymást követő szövődményes neutropeniás események fordulnak elő, a docetaxel adagját  $60$ -ról  $45 \text{ mg/m}^2$ -re kell csökkenteni. 4-es fokozatú thrombocytopenia esetén a docetaxel adagját  $75$ -ről  $60 \text{ mg/m}^2$ -re kell csökkenteni. Amíg a neutrophil fehérvérsejtek száma nem emelkedik újra  $1500 \text{ sejt/mm}^3$  fölé és a vérlemezkék száma nem emelkedik újra  $100\,000 \text{ sejt/mm}^3$  fölé, a betegeket nem szabad újabb docetaxel kezelési ciklusoknak kitenni. Amennyiben ezek a toxicitások továbbra is fennállnak, a kezelést meg kell szakítani. A javasolt adag módosítása toxicitás esetén, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal (5-FU) kombinációban történő docetaxellel kezelt betegeknél:

Toxicitás	Adag beállítás
3-as fokozatú hasmenés	Első esemény: 20%-kal csökkentse az 5-FU adagját Második esemény: ekkor 20%-kal csökkentse a docetaxel adagját.
4-es fokozatú hasmenés	Első esemény: 20%-kal csökkentse a docetaxel és az 5-FU adagját. Második esemény: kezelés megszakítása.
3-as fokozatú stomatitis/mucositis	Első esemény: 20%-kal csökkentse az 5-FU adagját Második esemény: az 5-FU alkalmazását hagyja csak abba, minden ismételt kezelési ciklusban. Harmadik esemény: 20%-kal csökkentse a docetaxel adagját.
4-es fokozatú stomatitis/mucositis	Első esemény: csak az 5-FU alkalmazását hagyja abba, minden ismételt kezelési ciklusban.

Második esemény: 20%-kal csökkentse a docetaxel adagját.
--

A ciszplatin és az 5-fluorouracil adagjának beállításával kapcsolatban, lásd a megfelelő alkalmazási előírást.

Az SCCHN pivotalis vizsgálatokban, azoknál a betegeknél, akiknél szövődmenyes neutropenia (beleértve az elhúzódó vagy lázas neutropeniát ill. fertőzést) jelentkezett, - a profilaktikus védetség biztosítása érdekében - ajánlatos volt minden ezt követő ciklusban G-CSF-t alkalmazni (pl. a 6 - 15 napokon).

#### Speciális betegcsoportok:

##### Májkárosodásban szenvedő betegek

A 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxel monoterápia során nyert farmakokinetikai adatok alapján azoknál a betegeknél, akiknél két esetben a transzamináz (ALT és/vagy AST) szintje a normálérték felső határának a 1,5-szerese fölé emelkedett, és az alkalikus foszfatázszint pedig 2,5-szer magasabb a normálérték felső határánál, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m<sup>2</sup> (lásd 4.4 és 5.2 pont). Azon betegek számára, akiknek a szérum bilirubinszintje meghaladja a normálérték felső határát, és/vagy az ALT- és AST-szint 3,5-szer, az alkalikus foszfatáz szint 6-szor nagyobb a normálérték felső határánál, nem javasolt az adag csökkentése - esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

A gyomor adenocarcinómában szenvedő betegek kombinált ciszplatin és 5-fluorouracil kezelésénél a döntő klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél az ALT és/vagy az AST szintje a normálérték felső határának 1,5-szeresénél nagyobb volt, összefüggésben a normálérték felső határának 2,5-szeresénél magasabb alkalikus foszfatáz szinttel és a normálérték felső határát meghaladó bilirubinszinttel. Ezeknél a betegeknél nem javasolható az adag csökkentése, - esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen szigorú javallat alapján.

Májkárosodásban szenvedő, más indikációban használt kombinációs docetaxel-kezelésben részesülő betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

##### Gyermekpopuláció

A docetaxel biztonságosságát és hatásosságát 1 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek nasopharingealis carcinómájának kezelésében nem igazolták. A docetaxel-nek gyermekpopulációban emlőcarcinoma, nem-kissejtes tüdőcarcinoma, prostatacarcinoma, gyomorcarcinoma, továbbá feji és nyaki carcinoma esetén, kivéve a II-es és III-as típusú, kevésbé differenciált nasopharingealis carcinómát, nincs releváns alkalmazása.

##### Idősek

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján időseknél nincs szükség az adagolás módosítására. 60 évnél idősebb betegek esetén alkalmazott kapecitabin kombináció esetében a kapecitabin kezdő adagját 75%-ra ajánlott csökkenteni (lásd a kapecitabin alkalmazási előírását).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A docetaxelt nem szabad alkalmazni olyan betegeknél, akiknél a kiindulási neutrophil granulocytaszám 1500 sejt/mm<sup>3</sup> alatt van.

Rendelkezésre álló adatok hiányában a docetaxelt tilos súlyosan károsodott májműködésű betegeknél alkalmazni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A docetaxellel kombinációban alkalmazott más gyógyszerek ellenjavallatait is figyelembe kell venni.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Emlőcarcinoma és nem kissejtes tüdőcarcinoma esetén a docetaxel alkalmazása előtt egy nappal elkezdett 3 napos orális kortikoszteroid előkezeléssel, pl. napi 16 mg (pl. naponta kétszer 8 mg) dexametazonnal - amennyiben nincs ellenjavallata - a folyadékretenció incidenciája és súlyossága, valamint a túlérzékenységi reakciók súlyossága is mérsékelhető. Prostatata carcinoma kezelésekor a premedikáció 8 mg orális dexametazon 12 órával, 3 órával és 1 órával a docetaxel infúzió előtt (lásd 4.2 pont).

#### Hematológia

A docetaxel leggyakoribb mellékhatása a neutropenia. A neutrophil granulocytaszám átlagosan a 7. napon éri el a mélypontot, de ez az időszak rövidebb is lehet az erőteljesen előkezelt betegek esetén. A docetaxel terápiában részesülő valamennyi betegnél gyakran kell a vérképet ellenőrizni. A betegek docetaxel-kezelését akkor lehet újból elkezdni, ha a neutrophil granulocytaszám legalább az 1500 sejt/mm<sup>3</sup>-es szintre visszatér (lásd 4.2 pont).

A docetaxel-kezelés során jelentkező súlyos neutropenia (<500 sejt/mm<sup>3</sup>, hét vagy több napig) esetén a következő kezelések alkalmával az adag csökkentése, illetve megfelelő tüneti terápia javasolt (lásd 4.2 pont).

Azoknál a betegeknél, akiket ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxellel kezeltek (TCF) a lázas neutropenia és a neutropeniás fertőzés kisebb arányban fordult elő, ha profilaktikus G-CSF-kezelésben részesültek. A szövődményes neutropenia (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés) kockázatának csökkentése érdekében, a TCF-fel kezelt betegeket profilaktikus G-CSF-kezelésben kell részesíteni. Szigorú ellenőrzés szükséges a TCF-fel kezelt betegeknél. (lásd 4.2 és 4.8 pont)

Doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinációban alkalmazott docetaxellel (TAC) kezelt betegeknél ritkábban következett be lázas neutropenia és/vagy neutropeniás fertőzés, ha primer G-CSF profilaxisban részesültek. A szövődményes neutropenia (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés) kockázatának csökkentése érdekében mérlegelni kell a primer G-CSF profilaxist azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinómájuk miatt TAC adjuváns kezelésben részesülnek. A TAC terápiában részesülő betegeket gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.2 és 4.8 pont).

#### Túlérzékenységi reakciók

A betegeket - különösen az első és a második infúzió alatt - a túlérzékenységi reakciók miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani. A docetaxel infúzió megkezdése után néhány percen belül túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, ezért a vérnyomásmérés és a hörgőgörcs kezelésére szolgáló felszerelésnek elérhetőnek kell lennie. Túlérzékenységi reakciók bekövetkezésekor a kisebb elváltozások, mint a kipirulás vagy a helyi bőrreakciók, nem igénylik a kezelés megszakítását. A súlyos reakciók azonban - amilyen a súlyos vérnyomásmérés, a hörgőgörcs vagy a generalizált kiütés, illetve erythema - azonnal szükségessé teszik a docetaxel-kezelés abbahagyását és a megfelelő kezelés alkalmazását. Azok a betegek, akikben súlyos túlérzékenységi reakció alakult ki, nem kaphatnak ismételt docetaxel-kezelést.

#### Bőrreakciók

Megfigyelték a végtagok (a kezeken a tenyér, a lábakon a talp) helyi bőrpírját és vizenyőjét, amit hámlás követett. Súlyos tünetekről, mint hámlással kísért kiütésekről is beszámoltak, amelyek a docetaxel-kezelés megszakításához vagy elhagyásához vezettek (lásd 4.2 pont).

#### Folyadékretenció

A súlyos folyadékretencióban (pleuralis, ill. pericardialis folyadékgyülem, ascites) szenvedő betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

#### Májkárosodásban szenvedő betegek

Azokban a 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxel monoterápiában részesülő betegeknél, akiknél a szérumszintenzamináz (ALT és/vagy AST) szintek magasabbak, mint a normálérték felső határának 1,5-szerese, az alkalikus foszfatázszint pedig meghaladja a normál érték felső határának 2,5-szeresét,

fokozott a súlyos mellékhatások, mint a fatális toxicitás, ezen belül a végzetessé váló szepszis és gastrointestinalis vérzés, továbbá a lázas neutropenia, fertőzések, thrombocytopenia, stomatitis és asthenia kialakulásának a kockázata. Ezért azoknál a betegeknél, akiknél a májfunkciós próbák emelkedett értékeket mutattak, a javasolt docetaxel adag 75 mg/m<sup>2</sup> és meg kell határozni a májfunkciós próbák értékeit az induláskor és minden egyes kezelési ciklus előtt (lásd 4.2 pont.) Azon betegek számára, akiknél a szérum bilirubinszint meghaladja a normálérték felső határát, és/vagy az ALT és AST értéke nagyobb a normálérték felső határának 3,5-szeresénél, és az alkalikus foszfatázszint a normálérték felső határának 6-szorosa fölé emelkedik, nem javasolható az adag csökkentése - esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

A gyomor adenocarcinómában szenvedő betegek kombinált ciszplatin és 5-fluorouracil kezelésénél a döntő klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél az ALT és/vagy az AST szintje a normálérték felső határának 1,5-szeresénél nagyobb volt, összefüggésben a normálértéknél felső határának 2,5-szeresénél magasabb alkalikus foszfatáz szinttel és a normálérték felső határát meghaladó bilirubinszinttel. Ezeknél a betegeknél nem javasolható az adag csökkentése, esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

Májkárosodásban szenvedő, más indikációban alkalmazott kombinációs docetaxel-kezelésben részesülő betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

#### Vesekárosodásban szenvedő betegek

Nincs rendelkezésre álló adat a docetaxel-kezelésben részesülő súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén.

#### Idegrendszer

Súlyos perifériás neurotoxicitás kialakulása az adag csökkentését igényli (lásd 4.2 pont).

#### Cardiotoxicitás

Szívelégtelenség kialakulását figyelték meg azoknál a betegeknél, akik a docetaxelt trasztuzumabbal kombinálva, főleg antraciklin (doxorubicin vagy epirubicin)-tartalmú kemoterápiát követően kapták. Ez lehet közepes fokú, súlyos vagy halálos kimenetelű (lásd 4.8 pont).

Amennyiben a betegnél trasztuzumabbal kombinált docetaxel-kezelést terveznek, előzetesen cardialis állapotfelmérést kell végezni. A cardialis állapotot a kezelés során mindvégig monitorozni kell (pl. minden harmadik hónapban) elősegítve ezzel az esetlegesen kialakuló cardialis dysfunctio észlelését. További részleteket lásd a trasztuzumab alkalmazási előírásában.

#### Egyéb

Férfiaknál és nőknél egyaránt a kezelés ideje alatt és befejezése után még legalább 6 hónapig gondoskodni kell a fogamzásgátlásról (lásd 4.6 pont).

#### Az emlőcarcinoma adjuváns kezelésével kapcsolatos további figyelmeztetések

##### Szövődményes neutropenia

Azon betegeknél, akiknél szövődményes neutropenia lép fel (elhúzódó neutropenia, lázas neutropenia vagy fertőzés), G-CSF adása, valamint az adag csökkentése válhat szükségessé (lásd 4.2 pont).

##### Gyomor-bélrendszeri szövődmények

Neutropeniával vagy anélkül kialakuló korai hasi fájdalom, hasi érzékenység, láz ill. hasmenés súlyos gyomor-bélrendszeri toxicitás előjele lehet, melyet haladéktalanul ki kell vizsgálni és kezelni kell.

##### Pangásos szívelégtelenség

A kezelés alatt és a követési periódusban is szükséges a pangásos szívelégtelenség tüneteinek monitorozása.

##### Leukaemia

Doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben



(TAC - Docefrez/antraciklin/ciklofoszfamid) részesülő betegekben, a későn jelentkező myelodysplasia és a myeloid leukaemia kockázata hematológiai követést tesz szükségessé.

#### 4 vagy több pozitív nyirokcsomó

A 4 vagy több pozitív nyirokcsomó esetén alkalmazott TAC-kezelés előny/kockázat aránya az időközi elemzés során nem került meghatározásra (lásd 5.1 pont).

#### Idősek

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben részesülő, 70 év feletti betegek esetén.

Egy háromhetente docetaxel-kezelésben részesülő, 333 beteggel folytatott prosztatata carcinoma vizsgálatban 209 beteg 65 éves vagy ennél idősebb volt, és 68 beteg volt 75 év felett. A háromhetente docetaxel-kezelésben részesülő betegek esetén a kezeléssel összefüggő körömelváltozások előfordulási aránya  $\geq 10\%$ -kal nagyobb a 65 éves vagy ennél idősebb betegeknél, mint a fiatalabbaknál. A kezeléssel összefüggő láz, hasmenés, étvágytalanság és a perifériás ödéma gyakorisága  $\geq 10\%$ -kal nagyobb a 75 éves vagy ennél idősebb betegeknél, mint a 65 évesnél fiatalabbaknál.

A gyomorrák vizsgálata során, 300 ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinált docetaxellel kezelt beteg közül (221 beteg a III. fázisú vizsgálatban és 79 beteg a II. fázisú vizsgálatban), 74 beteg 65 éves vagy még idősebb és 4 beteg 75 éves vagy idősebb volt. Az idősebb betegekben a fiatalabb betegekkel összehasonlítva nagyobb volt a súlyos nemkívánatos események előfordulása. A következő nemkívánatos események (minden fokozat): letargia, stomatitis, neutropeniás fertőzés előfordulási aránya  $\geq 10\%$  volt a 65 éves vagy idősebb betegeknél a fiatalabb betegekkel összehasonlítva. TCF-vel kezelt idős betegeket szigorúan ellenőrizni kell.

#### Etanol

Ez a gyógyszerkészítmény kis mennyiségben (adagonként kevesebb, mint 100 mg) etanolt (alkoholt) tartalmaz.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a docetaxel metabolizmusát olyan vegyületek egyidejű alkalmazása módosíthatja, amelyek a citokróm P450-3A-t serkentik, gátolják, vagy általa metabolizálódnak (és ezáltal kompetitíven gátolhatják az enzimet), mint a ciklosporin, terfenadin, ketokonazol, eritromicin és troleandomicin. Ezért az ilyen gyógyszereket szedő betegek kezelésekor a jelentős kölcsönhatás lehetősége miatt óvatosságra van szükség.

A docetaxel nagymértékben (95% felett) kötődik a fehérjékhez. Bár a docetaxelnek az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerkészítményekkel lehetséges *in vivo* interakciójára vonatkozóan nem végeztek szabályszerű vizsgálatokat; a fehérjéhez szorosan kötődő szerekllel - mint az eritromicin, difénhidramin, propranolol, propafenon, fenitoin, szalicilátok, szulfametoxazol és nátrium-valproát - meglévő *in vitro* kölcsönhatások nem befolyásolják a docetaxel fehérjekötődését. A docetaxel nincs hatással a digitoxin kötődésére.

A docetaxel, a doxorubicin és a ciklofoszfamid farmakokinetikáját együttes alkalmazásuk nem befolyásolta. Az egyetlen kontrolllos vizsgálat korlátozott adatai a docetaxel és a karboplatin közötti kölcsönhatásra utalnak. Docetaxellel kombinációban a karboplatin clearance mintegy 50%-kal magasabb volt a karboplatin monoterápiában mért értéknél.

A docetaxel farmakokinetikáját prednizon mellett metasztatikus prosztatatarákban szenvedő betegekben vizsgálták. A docetaxelt a CYP3A4 metabolizálja és a prednizon a CYP3A4 ismert induktora. A prednizon nem befolyásolta statisztikailag jelentős mértékben a docetaxel farmakokinetikáját.

A docetaxel óvatosan adható azoknak a betegeknek, akik egyidejűleg potens CYP3A4 inhibitor is kapnak (pl. proteázgátlót, mint a ritonavir, azol-típusú gombaellenes szert, mint a ketokonazol vagy

itakonazol). Egy, ketokonazol és docetaxel szedő betegeken végzett gyógyszerinterakciós vizsgálat azt mutatta, hogy a ketokonazol felére csökkentette a docetaxel-clearance-t, valószínűleg azért, mert a docetaxel metabolizmusának fő (egyetlen) útja CYP3A4 enzimet igényel. Csökkent docetaxel-tolerancia jelentkezhet, még alacsonyabb adagok esetén is.

#### **4.6 Terhesség és szoptatás**

A docetaxel terhes nőkben történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre információ. Kimutatták, hogy a docetaxel nyulakban és patkányokban embriotoxicus és foetotoxicus, továbbá a patkányokban csökkenti a termékenységet. Más citotoxikus gyógyszerekhez hasonlóan magzati ártalmat okozhat, ha terhes nőkben alkalmazzák. Ezért a docetaxelt nem szabad alkalmazni a terhesség alatt, kivéve, ha egyértelműen indokolt.

##### Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás:

A docetaxel-kezelésben részesülő, fogamzóképes korban levő nőknek azt kell tanácsolni, hogy óvakodjanak a teherbe eséstől, ha pedig az mégis bekövetkezne, akkor azonnal értesítsék a kezelőorvosukat.

A kezelés alatt hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.

A klinikai vizsgálatokban a docetaxel genotoxicitást mutatott és módosíthatja a fogamzóképeséget (lásd 5.3 pont).

Ezért a docetaxellel kezelt férfiakat fel kell világosítani arról, hogy a kezelés alatt és a kezelés után még 6 hónapig ne ejtsék teherbe partnerüket, illetve a kezelés előtt kérjenek tanácsot a hímvarsejtek konzerválásával kapcsolatban.

##### Szoptatás:

A docetaxel lipofil anyag, de nem ismert, hogy kiválasztódik-e az anyatejbe.

A csecsemőkben jelentkező mellékhatások lehetősége miatt ezért a docetaxel-kezelés idejére a szoptatást abba kell hagyni.

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

Lehetséges vagy valószínű docetaxel alkalmazással összefüggésbe hozható nemkívánatos hatásokra vonatkozó információk, az alábbi kezelési adatokból származnak:

- 1312 beteg 100 mg/m<sup>2</sup>, 121 beteg pedig 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelt kapott monoterápiában.
- 258 doxorubicinnel kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 406 ciszplatinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 92 trasztuzumabbal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 255 kapecitabinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 322 prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 1276 (744 a TAX 316 vizsgálatban és 532 a GEICAM 9805 vizsgálatban), doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 300 gyomor adenocarcinómában szenvedő (III. fázisú vizsgálatban 221 beteg és II. fázisú vizsgálatban 79 beteg) ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).

- 174 és 251 fej- és nyaki carcinomában szenvedő, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).

Ezeket a reakciókat az NCI Egységes Toxicitási Kritériumainak (3-as fokozat = G3, 3-4-es fokozat = G3/4, 4-es fokozat = G4), továbbá a COSTART és a MedDRA terminológiának megfelelően írták le. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100$  —  $< 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000$  —  $< 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000$  —  $< 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A kizárólag docetaxelre vonatkozó, leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: neutropenia (mely reverzibilis volt és nem kumulatív; a mélypontot átlagosan 7 nap alatt érte el és a súlyos neutropenia ( $< 500$  sejt/mm<sup>3</sup>) átlagos időtartama 7 nap volt), anaemia, alopecia, hányinger, hányás, stomatitis, hasmenés és gyengeség. A nemkívánatos események súlyossága fokozódhat, ha a docetaxelt más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

Trasztuzumabbal történő kombinációra vonatkozóan, a  $\geq 10\%$ -ban előforduló nemkívánatos események (minden súlyossági fokban) vannak feltüntetve. Összehasonlítva a trasztuzumabbal kombinált kezelési karral a docetaxel monoterápiás kezelési karral, emelkedett a súlyos nemkívánatos események (40% ill. 31%), valamint a 4-es fokozatú (34% ill. 23%) nemkívánatos események előfordulási gyakorisága.

Kapecitabinnal kombinált kezelés esetén, a leggyakoribb, kezeléssel összefüggő nemkívánatos események ( $\geq 5\%$ ), melyeket egy antraciklin kezelésre nem reagáló, emlőcarcinomában szenvedő betegekkel folytatott III. fázisú vizsgálatban jelentettek, fel vannak tüntetve (lásd a kapecitabin alkalmazási előírását).

Az alábbi nemkívánatos gyógyszerhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

#### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Túlérzékenységi reakciók általában percekkel a docetaxel infúzió megkezdését követően fordultak elő, melyek súlyossága általában enyhe vagy közepes fokú volt. A leggyakrabban tapasztalt tünetek a következők voltak: kipirulás, kiütések viszketéssel vagy anélkül, mellkasi nyomásérzés, hátfájás, nehézlégzés, valamint láz vagy hidegrázás. A súlyos reakciókat vérnyomásesés és/vagy hörgőgörcs vagy generalizált kiütés, illetve erythema jellemezte (lásd 4.4 pont).

#### Idegrendszeri betegségek és tünetek

Súlyos perifériás neurotoxicitás kialakulása esetén a dózist csökkenteni kell. (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az enyhétől közepes fokúig terjedő sensoros tünetekre a paraesthesia, dysaesthesia vagy az égő fájdalom jellemző. A motoros jellegű neurológiai tüneteket főleg a gyengeség jellemzi.

#### A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Reverzibilis bőrjelenségeket figyeltek meg, amelyek fokozata általában az enyhétől a közepes fokúig terjedt. A gyakran viszketéssel járó kiütések általában a lábon és a kézen (beleértve a súlyos kéz-láb szindrómát is), valamint a karon, az arcon és a mellkason jelentek meg. A bőrkiütések általában a docetaxel infúziót követő 1 héten belül jelentek meg. Ritkábban számoltak be súlyos tünetekről, mint a hámlással kísért bőrkiütések, amelyek ritkán a docetaxel-kezelés szüneteltetéséhez vagy elhagyásához vezettek (lásd 4.2 és 4.4 pont). A súlyos köröm-rendellenességeket hypo- vagy hyperpigmentatio és néha fájdalom és onycholysis jellemezi.

#### Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Az infúzió beadási helyén kialakult elváltozások általában enyhék voltak, hyperpigmentatio, gyulladás, bőrpír vagy bőrszárazság, phlebitis vagy extravasatio és véna körüli duzzanat fordult elő. Folyadékretenciót, beleértve olyan eseményeket, mint perifériás ödéma, ritkábban pleuralis vagy pericardialis folyadékgyülem, ascites és testtömeg-gyarapodás - jelentettek. A perifériás ödéma

rendszerint az alsó végtagokon kezdődik, és 3 kilogrammos vagy azt meghaladó súlygyarapodás után válhat generalizálttá. A folyadékretenció az előfordulás és a súlyosság szempontjából kumulatív (lásd 4.4 pont).

Docefrez 100 mg/m<sup>2</sup> monoterápia

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 5,7%; beleértve a szepszist és a tüdőgyulladást is, halálos kimenetelű 1,7%)	Fertőzés G4 neutropeniával (G3/4: 4,6%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 76,4%); Anaemia (G3/4: 8,9%); Lázás neutropenia	Thrombocytopenia (G4: 0,2%)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 5,3%)		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	perifériás szenzoros neuropathia (G3: 4,1%); perifériás motoros neuropathia (G3/4: 4%); ízérzés zavara (súlyos: 0,07%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,7%)	Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia; Hypertonia; Haemorrhagia	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe (súlyos: 2,7%)		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis (G3/4: 5,3%); Hasmenés (G3/4: 4%); Hányinger (G3/4: 4%); Hányás (G3/4: 3%)	Székrekedés (súlyos: 0,2%); Hasi fájdalom (súlyos: 1%); Gastrointestinalis vérzés (súlyos : 0,3%)	Oesophagitis (súlyos: 0,4%)
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; Bőrreakció (G3/4: 5,9%); Körömrendellenességek (súlyos: 2,6%)		
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (súlyos: 1,4%)	Arthralgia	

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Folyadékretenció (súlyos: 6,5%); Asthenia (súlyos: 11,2%); Fájdalom	A beadást követő helyi reakciók; Nem cardialis mellkasi fájdalom (súlyos: 0,4%)	
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		G3/4 bilirubinszint emelkedése (<5%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése (<4%); G3/4 AST-szint emelkedése (<3%); G3/4 ALT-szint emelkedése (<2%)	

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: vérzéses epizódok 3/4 fokozatú thrombocytopeniával

Idegrendszeri betegségek és tünetek

100 mg/m<sup>2</sup> docetaxel-kezelést követően a neurotoxikus mellékhatások a betegek 35,3%-ában reverzibilisek voltak. Az események 3 hónapon belül spontán reverzibilisnek bizonyultak.

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon ritka: egy esetben fordult elő nem reverzibilis alopecia a vizsgálat végén. A bőrelváltozások 73%-a 21 napon belül reverzibilis volt.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A kezelés abbahagyásáig adott kumulatív dózis középértéke több mint 1000 mg/m<sup>2</sup>, a folyadékretenció reverzibilissé válásáig eltelt idő középértéke pedig 16,4 hét (0-42 hét) volt. A közepes fokú és a súlyos fokú retenció kezdete a premedikációban részesült betegekben későbbre tolódik (a kumulatív dózis középértéke: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) a premedikáció nélküli beteghez viszonyítva (a kumulatív dózis középértéke: 489,7 mg/m<sup>2</sup>), bár egyes betegekben a kezelés elején is jelentették.

Docefrez 75 mg/m<sup>2</sup> monoterápia

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Fertőzések (G3/4: 5%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 54,2%); Anaemia (G3/4: 10,8%); Thrombocytopenia (G4: 1,7%)	Lázás neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (nem súlyos)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 0,8%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 2,5%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (nem súlyos)

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 3,3%); Stomatitis (G3/4: 1,7%); Hányás (G3/4: 0,8%); Hasmenés (G3/4: 1,7%)	Székrekedés
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; Bőrreakció (G3/4: 0,8%)	Körömrendellenességek (súlyos: 0,8%)
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (súlyos: 12,4%); Folyadékretenció (súlyos: 0,8%); Fájdalom	
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		G3/4 emelkedett bilirubinszint (<2%)

Docefrez 75 mg/m<sup>2</sup> doxorubicinnel kombinációban

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzések (G3/4:7,8%)		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 91,7%); Anaemia (G3/4: 9,4%); Lázás neutropenia; Thrombocytopenia (G4: 0,8%)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 1,2%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Anorexia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 0,4%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4:0,4%)	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség; Arrhythmia (nem súlyos)	
Érbetegségek és tünetek			Hypotonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 5%); Stomatitis (G3/4:7,8%); Hasmenés (G3/4:6,2%); Hányás (G3/4: 5%); Székrekedés		
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; Köröm-rendellenességek (súlyos: 0,4%); Bőrreakció (nem súlyos)		

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (súlyos:8,1%); Folyadékretenció (súlyos: 1,2%); Fájdalom	A beadást követő helyi reakciók	
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		G3/4 emelkedett bilirubinszint (<2,5%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése (<2,5%)	G3/4 emelkedett AST-szint (<1%); G3/4 ALT-szint emelkedése (<1%)

Docefrez 75 mg/m<sup>2</sup> ciszplatinnal kombinációban

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori nemkívánatos hatások
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Fertőzések (G3/4: 5,7%)		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 51,5%); Anaemia (G3/4: 6,9%); Thrombocytopenia (G4: 0,5%)	Lázás neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 2,5%)		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 3,7%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 2%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,7%)	Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia (G3/4: 0,7%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 9,6%); Hányás (G3/4: 7,6%); Hasmenés (G3/4: 6,4%); Stomatitis (G3/4: 2%)	Székrekedés	
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; Köröm-rendellenességek (súlyos: 0,7%); Bőrreakció (G3/4: 0,2%)		
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (súlyos: 0,5%)		

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori nemkívánatos hatások
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (súlyos: 9,9%); Folyadékretenció (súlyos: 0,7%); Láz (G3/4: 1,2%)	A beadást követő helyi reakciók; Fájdalom	
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		G3/4 bilirubinszint emelkedése (2,1%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése (1,3%);	G3/4 AST szint emelkedése (0,5%); G3/4 ALT szint emelkedése (0,3%)

Docefrez 100 mg/m<sup>2</sup> trasztuzumabbal kombinációban

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 51,5%); Lázás neutropenia (beleértve a lázas neutropeniát antibiotikum alkalmazásával) vagy neutropeniás szepszist	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Paraesthesia; fejfájás; ízérzés zavara; hypoaesthesia	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés; kötőhártya-gyulladás	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek	Lymphoedema	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Epistaxis; pharyngolanryngealis fájdalom; nasopharyngitis; dyspnoe; köhögés; rhinorrhoea	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger; hasmenés; hányás; székrekedés; stomatitis; dyspepsia; hasi fájdalom	
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; erythema; kiütés; köröm-rendellenességek	
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia; arthralgia; végtagfájdalom; csontfájdalom; hátfájás	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia; perifériás ödéma; pyrexia; kimerültség; nyálkahártya gyulladás; fájdalom; influenzaszerű tünetek; mellkasi fájdalom; hidegrázás	Letargia
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	Súlygyarapodás	



### Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Tünetekkel járó szívelégtelenségről számoltak be a docetaxelt trasztuzumabbal együtt kapó betegek 2,2%-ánál, míg ugyanez a docetaxelt egymagában kapó betegek 0%-ánál fordult elő. A docetaxelt trasztuzumabbal kombinálók arán a betegek 64%-a kapott előzetes antraciklin adjuváns kezelést szemben a docetaxelt egymagában alkalmazó csoport 55%-ával.

### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Trasztuzumabot és docetaxelt kapó betegekben a hematológiai toxicitás előfordulása magasabb volt, mint a docetaxel önmagában történő alkalmazása során (32% 3/4 fokozatú neutropenia ill. 22%, a NCI-CTC kritériumok alkalmazásával). Megjegyzendő, hogy ez az adat valószínűleg alulértékelt, mivel a docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> dózisú monoterápiában közismerten a betegek 97%-ánál okoz neutropeniát, 76%-ánál a legalacsonyabb vérsejtszámok alapján ez 4-es fokozatú. A lázas neutropenia/neutropeniával járó szepszis előfordulása szintén emelkedett a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknél (23% a docetaxel önmagában történő alkalmazásakor észlelt 17%-kal szemben).

Docefrez 75 mg/m<sup>2</sup> kapecitabinnal kombinációban:

<b>Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint</b>	<b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>	<b>Gyakori mellékhatások</b>
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Oralis candidiasis (G3/4: <1%)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 63%); Anaemia (G3/4: 10%)	Thrombocytopenia (G3/4: 3%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 1%); Csökkent étvágy	Dehydratio (G3/4: 2%)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Izérzés zavara (G3/4: <1%); Paraesthesia (G3/4: <1%)	Szédülés; Fejfájás (G3/4: <1%); Perifériás neuropathia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Pharyngolaryngealis fájdalom (G3/4: 2%)	Dyspnoe (G3/4: 1%); Köhögés (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4: <1%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis (G3/4: 18%); Hasmenés (G3/4: 14%); Hányinger (G3/4: 6%); Hányás (G3/4: 4%); Székrekedés (G3/4: 1%); Hasi fájdalom (G3/4: 2%); Dyspepsia	Felső hasi fájdalom; szájszárazság
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Kéz-láb szindróma (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Köröm-rendellenességek (G3/4: 2%)	Dermatitis; Erythemás kiütések (G3/4:<1%); Körömszínváltozás (6%); Onycholysis (G3/4: 1%)
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (G3/4: 2%); Arthralgia (G3/4: 1%)	Végtagfájdalom (G3/4: <1%); Hátfájás (G3/4: 1%)
Altalános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (G3/4: 3%); Pyrexia (G3/4: 1%); Kimerültség/gyengeség (G3/4: 5%); Perifériás ödéma (G3/4: 1%)	Letargia; Fájdalom

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		Súlycsökkenés; G3/4 emelkedett bilirubinszint (9%)

Docefrez 75 mg/m<sup>2</sup> prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban:

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzés (G3/4: 3,3%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 32%); Anaemia (G3/4: 4,9%)	Thrombocytopenia (G3/4: 0,6%); Lázás neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 1,2%); Ízérzés zavara (G3/4: 0%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés (G3/4: 0,6%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Csökkent balkamra funkció (G3/4: 0,3%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspnoe (G3/4: 0,6%); Köhögés (G3/4: 0%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 2,4%); Hasmenés (G3/4: 1,2%); Stomatitis/pharyngitis (G3/4: 0,9%); Hányás (G3/4: 1,2%)	
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 6%); Köröm-rendellenességek (nem súlyos)	Bőrkiütés hámlással (G3/4:0,3%)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Arthralgia (G3/4: 0,3%); Myalgia (G3/4: 0,3%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Kimerültség (G3/4: 3,9%); Folyadékretenció (súlyos: 0,6%)	

Doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált, 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú docetaxel adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél – összevont adatok.

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzés (G3/4: 2,4 %); Neutropeniás fertőzés (G3/4: 2,7%)		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Thrombocytopenia (G3/4: 1,6%); Lázás neutropenia (G3/4: NA)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Ízérzés zavara (G3/4: 0,6%); Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 0,1%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%);	Ájulás (G3/4: 0%); Neurotoxicitás (G3/4: 0%); Aluszékonyság (G3/4: 0%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Kötőhártyagyulladás (G3/4): <0,1%)	Fokozott könnytermelés (G3/4: 0,1%);	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,2%);	
Érbetegségek és tünetek	Hőhullámok (G3/4: 0,5%)	Hypotonia (G3/4: 0%) Phlebitis (G3/4: 0%)	Lymphoedema (G3/4: 0%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés (G3/4: 0%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 5,0%); Stomatitis (G3/4: 6,0%); Hányás (G3/4: 4,2%); Hasmenés (G3/4: 3,4%); Székrekedés (G3/4: 0,5%)	Hasi fájdalom (G3/4: 0,4%)	
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: <0,1%); Bőr rendellenességek (G3/4: 0,6%); Köröm rendellenességek (G3/4: 0,4%)		

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (G3/4: 0,7%); Arthralgia (G3/4: 0,2%)		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Amenorrhoea (G3/4: NA);		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (G3/4: 10,0%); Láz (G3/4: NA%); Perifériás oedema (G3/4: 0,2%)		
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		Súlygyarapodás (G3/4: 0%); Súlycsökkenés (G3/4: 0,2%)	

#### Idegrendszeri betegségek és tünetek

A kemoterápia végén észlelt 83 perifériás szenzoros neuropathiás esetből 12-nél már a követési periódus alatt megjelent a perifériás szenzoros neuropathia.

#### Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

A követési periódus során az 1276-ból 18 betegnél számoltak be pangásos szívelégtelenségről. A nyirokcsomó-pozitív (TAX 316) vizsgálatban minden terápiás csoportban meghalt egy beteg szívelégtelenség miatt.

#### A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

A kemoterápia végén észlelt 736 alopeciás esetből 25-nél az alopecia már a követési periódus alatt megjelent.

#### A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

A kemoterápia végén észlelt 251 amenorrhoeás esetből 140-nél már a követési periódus alatt megfigyelhető volt az amenorrhoea.

#### Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A TAX 316 vizsgálatban a kemoterápia végén észlelt 112 perifériás oedemás esetből 18-nál már a követési periódus alatt megjelent a perifériás oedema, míg a GEICAM 9805 vizsgálatban 4 esetben jelentkezett lymphoedema már a követési periódus során a kemoterápia végén észlelt 5 lymphoedemás esetből.

#### Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma

A GEICAM 9805 vizsgálatban a követési periódus 77. hónapjáig (medián időtartam) az 532, docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid-kezelésben részesült beteg közül 1 betegnél (0,2%) alakult ki akut leukaemia. A fluorouracil, doxorubicin és ciklofoszfamid terápiában részesülő betegeknek nem számoltak be akut leukaemia kialakulásáról. Nem diagnosztizáltak myelodysplasiás szindrómát egyik terápiás csoportban sem.

Az alábbi táblázatban megfigyelhető, hogy a 4-es fokozatú neutropenia, a lázas neutropenia és a neutropeniás fertőzések előfordulási gyakorisága csökkent azoknál a betegeknél, akik profilaktikus G-CSF kezelésben részesültek, miután ezt kötelezővé tették a TAC-karon – GEICAM vizsgálat.

Neutropeniás szövödmények TAC-kezelésben részesült betegeknél primer C-CSF profilaxissal és anélkül (GEICAM 9805)

	<b>Primer G-CSF profilaxis nélkül (n = 111) n (%)</b>	<b>Primer G-CSF profilaxissal (n = 421) n (%)</b>
Neutropenia (4-es fokozat)	104 (93,7)	135 (32,1)
Lázás neutropenia	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropeniás fertőzés	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropeniás fertőzés (3-4-es fokozat)	2 (1,8)	5 (1,2)

Docofrez 75 mg/m<sup>2</sup> ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban gyomor adenocarcinómában

<b>Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint</b>	<b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>	<b>Gyakori mellékhatások</b>
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Neutropeniás fertőzés; Fertőzés (G3/4: 11,7%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Thrombocytopenia (G3/4: 8,8%); Lázás neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 1,7%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 8,7%)	Szédülés (G3/4: 2,3%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 1,3%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés (G3/4: 0%)
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Halláskárosodás (G3/4: 0%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 1,0%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés (G3/4: 19,7%); Hányinger (G3/4: 16%); Stomatitis (G3/4: 23,7%); Hányás (G3/4: 14,3%)	Székrekedés (G3/4: 1%); Emésztőrendszeri fájdalom (G3/4: 1%); Oesophagitis/dysphagia/odynophagia (G3/4: 0,7%)
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4%);	Bőrkiütés viszketéssel (G3/4: 0,7%); Köröm-rendellenességek (G3/4: 0,7%); Hámlás (G3/4: 0%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 19%); Láz (G3/4: 2,3%); Folyadékretenció (súlyos/életveszélyes 1%)	

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Lázás neutropenia és neutropeniás fertőzés a betegek 17,2%-ánál illetve 13,5%-ánál fordultak elő, függetlenül az alkalmazott G-CSF-től. A betegek 19,3%-ánál alkalmazták a G-CSF-t másodlagos profilaxisként (a kezelési ciklusok 10,7%-ban). Lázás neutropenia és neutropeniás fertőzés a betegek 12,1%-ánál illetve 3,4%-ánál fordult elő, amikor a betegeknél profilaktikus G-CSF kezelést alkalmaztak, és a betegek 15,6%-ánál illetve 12,9%-ánál fordult elő profilaktikus G-CSF kezelés nélkül (lásd 4.2 pont).

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban fej és nyaki carcinomában

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzés (G3/4: 6,3%); Neutropeniás fertőzés		
Jóindulatú, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Daganatos fájdalom (G3/4: 0,6%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4:76,3%); Anaemia (G3/4: 9,2%); Thrombocytopenia (G3/4: 5,2%)	Lázás neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (nem súlyos)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia/parosmia; Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 0,6%)	Szédülés	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés; Conjunctivitis	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Halláskárosodás	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Myocardialis ischaemia (G3/4: 1,7%)	Arrhythmia (G3/4: 0,6%)
Érbetegségek és tünetek		Vénás rendellenességek (G3/4: 0,6%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 0,6%); Stomatitis (G3/4: 4,0%); Hasmenés (G3/4: 2,9%); Hányás (G3/4: 0,6%)	Székrekedés; Oesophagitis/dysphagia/o dynophagia (G3/4: 0,6%); Hasi fájdalom; Dyspepsia; Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,6%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 10,9%);	Viszkető bőrkiütés; Száras bőr; Hámlás (G3/4: 0,6%)	

<b>Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint</b>	<b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>	<b>Gyakori mellékhatások</b>	<b>Nem gyakori mellékhatások</b>
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia (G3/4: 0,6%)	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 3,4%); Láz (G3/4: 0,6%); Folyadékretenció; Oedema		
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		Súlygyarapodás	

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (G3/4: 3,6%)	Neutropeniás fertőzés	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Daganatos fájdalom (G3/4: 1,2%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anaemia (G3/4: 12,4%); Thrombocytopenia (G3/4: 4,0%); Lázás neutropenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia/parosmia (G3/4: 0,4%); Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%)	Szédülés (G3/4: 2,0%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés	Conjunctivitis
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Halláskárosodás (G3/4: 1,2%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 2,0%)	Myocardialis ischaemia
Érbetegségek és tünetek			Vénás rendellenességek
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 13,9%); Stomatitis (G3/4: 20,7%); Hányás (G3/4: 8,4%); Hasmenés (G3/4: 6,8%); Oesophagitis/dysphagia /odynophagia (G3/4: 12,0%); Székrekedés (G3/4: 0,4%)	Dyspepsia (G3/4: 0,8%); Gastrointestinalis fájdalom (G3/4: 1,2%); Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,4%)	
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4,0%); Viszkető bőrkiütés	Száraz bőr; Hámlás	



Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia (G3/4: 0,4%)	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 4,0%); Láz (G3/4: 3,6%); Folyadékretenció (G3/4: 1,2%); Oedema (G3/4: 1,2%)		
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	Súlycsökkenés		Súlygyarapodás

#### A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

##### Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is):

Akut myeloid leukaemia és myelodysplasiás szindróma nagyon ritka eseteiről akkor számoltak be docetaxellel összefüggésben, amikor más kemoterápiás szerrel és/vagy sugárterápiával együtt alkalmazták.

##### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Csontvelő-szuppresszió és más hematológiai mellékhatásokat jelentettek. Gyakran szepszissel vagy több szervi elégtelenséggel összefüggésben fellépő disseminált intravasculáris coagulációt (DIC) jelentettek.

##### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Beszámoltak anaphylaxiás sokk egyes, néha fatális kimenetelű eseteiről.

##### Idegrendszeri betegségek és tünetek

Docetaxel alkalmazása során ritkán görcsöket és átmeneti eszméletvesztést is megfigyeltek. Ezek a reakciók néha a gyógyszer infúziója során jelentkeznek.

##### Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nagyon ritka esetben, jellegzetesen a gyógyszer infúziós beadása alatt és az allergiás reakciókkal összefüggésben fellépő átmeneti látászavarokat (villanások, fényfelvillanások, látótérkiesés) jelentettek. Ezek a panaszok az infúzió befejezése után reverzibilisek voltak. Ritkán jelentettek fokozott könnyezést conjunctivitisszel együtt vagy anélkül, valamint fokozott könnyezéssel járó könnycsatorna elzáródást.

##### A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Beszámoltak ototoxicitás, hallászavar és/vagy halláscsökkenés ritka eseteiről.

##### Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Myocardialis infarctus ritka eseteit jelentették.

##### Érbetegségek és tünetek

Ritkán vénás thromboemboliás esetek előfordulásáról számoltak be.

#### Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Ritkán akut respiratoricus distress szindrómát, interstitialis pneumoniát és pulmonalis fibrosist jelentettek. Sugárkezelés okozta pneumonitis ritka eseteit jelentették azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg sugárkezelést is kaptak.

#### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gastrointestinalis események következtében jelentkező dehydratio, gastrointestinalis perforatio, ischaemiás colitis, colitis és neutropeniás enterocolitis ritka előfordulását jelentették. Ileus és bélelzáródás ritka eseteit jelentették.

#### Máj- és epebetegségek illetve tünetek

A májgyulladás nagyon ritka eseteit jelentették, mely néha halálos kimenetelű volt, kiváltképp a már előzetesen fennálló májbetegségben szenvedő betegeknél

#### A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Lupus erythematosus bőr manifesztációja és hólyagos bőrkiütések, mint erythema multiforme, Stevens-Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis nagyon ritkán előfordultak docetaxel alkalmazása során. Egyes esetekben ezek kialakulását valószínűleg más kísérő faktorok váltották ki. Docetaxel kezelés során beszámoltak scleroderma-szerű elváltozásokról is, melyeket általában perifériás lymphoedema előz meg.

#### Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A korábban besugárzott területeken ritkán jelentkezhet postirradiációs elváltozás. A folyadékretenciót nem kísérték akut oliguriás vagy hypotoniás epizódok. Dehydratiót, illetve pulmonális ödémát ritkán jelentettek.

### **4.9 Túlادagolás**

Néhány esetben beszámoltak túlادagolásról. A docetaxel túlادagolásnak nincs ismert antidotuma. Túlادagolás esetén a beteget specializált részlegen kell elhelyezni, és az életfunkciókat szorosan ellenőrizni kell. Túlادagolás esetén a mellékhatások súlyosbodása várható. A túlادagolás várható elsődleges szövődményei a csontvelő-szuppresszió, perifériás neurotoxicitás és a mucositis lehetnek. A túlادagolás felismerését követően a betegnek azonnal G-CSF-kezelést kell kapnia. Egyéb tüneti kezelés szükség szerint alkalmazandó.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Taxánok, ATC kód: L01CD 02

#### Preklinikai adatok

A docetaxel daganatellenes szer. Hatását azáltal fejt ki, hogy elősegíti a tubulin stabil mikrotubulusokká történő felépülését, és gátolja a mikrotubulin szétválását, mely a szabad tubulin mennyiségének jelentős csökkenéséhez vezet. A docetaxel mikrotubulusokhoz való kötődése nem befolyásolja a protofilamentumok számát.

*In vitro* kimutatták, hogy a docetaxel hatására felbomlik a vitalis mitotikus és interfázis sejtfunkciókhoz nélkülözhetetlen microtubularis hálózat.

A docetaxel *in vitro* citotoxikus hatásának bizonyult a különféle egér és emberi tumor sejtvonalakkal szemben, és a frissen kimetszett emberi daganatsejtek ellen a klónképző vizsgálatokban. A docetaxel magas koncentrációt ér el a sejtekben és ez a magas koncentráció hosszú időn át fennmarad. Ezenkívül a docetaxel aktívnak bizonyult számos, de nem mindegyik sejtsonon a p-glikoprotein kifejeződésére,

amelyet a multidrug rezisztencia gén kódol. *In vivo* a docetaxel széles skálájú daganatellenes hatással rendelkezik az előrehaladott egér és emberi transzplantált tumorokkal szemben.

## Klinikai adatok

### Emlőcarcinoma

#### Docefrez doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinációban: adjuváns terápia

##### Operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinomás betegek (TAX 316)

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a docetaxel adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinómában és KPS (Karnofsky Performance Scale Index)  $\geq 80\%$  esetén 18-70 év közötti betegekben. A pozitív nyirokcsomók száma (1-3, 4+) alapján történő besorolást követően 1491 beteg került randomizálásra. Az egyik csoport 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin és 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelt (TAC csoport), míg a másik csoport 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin adását követően 500 mg/m<sup>2</sup> fluorouracilt és 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofoszfamidot kapott (FAC csoport). Mindkét kezelés háromhetente egy alkalommal történt 6 cikluson keresztül. A docetaxel egyórás infúzióban, a többi gyógyszer intravénás bolusban került beadásra az első napon. A G-CSF szekunder profilaxisként került alkalmazásra azon betegeknél, akiknél szövődményes neutropenia (lázás neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy infekció) lépett fel. A TAC vizsgálati csoportba került betegek antibiotikum profilaxisként napi kétszer 500 mg ciprofloxacint kaptak szájon át, 10 napon át minden ciklus 5. napjától kezdődően vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén és/vagy progeszteron receptor-pozitív betegek mindkét vizsgálati csoportban napi 20 mg tamoxifent kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 69%-ánál, ill. a FAC-kezelést kapók 72%-ánál a helyi irányelveknek megfelelően adjuváns sugárkezelést írtak elő a részvevő intézményekben.

Időközi elemzést végeztek átlagos 55 hónapos követéssel. A TAC vizsgálati csoportban szignifikánsan hosszabb betegségmentes túlélés volt kimutatható a FAC csoporthoz képest. 5 év elteltével a TAC-kezelésben részesülő betegekben az 5. évben a visszaesések száma csökkent a FAC-kezelésben részesülőkkel összehasonlítva (25% ill. 32%) ami 7%-os abszolút kockázatsökkenésnek felel meg ( $p = 0,001$ ). Öt év elteltével a teljes túlélés szintén szignifikánsan magasabb volt TAC kezelés esetén a FAC kezelésben részesülőkkel összehasonlítva (87% ill. 81%), ami 6%-os abszolút halálozási kockázatsökkenést jelent ( $p = 0,008$ ). A TAC kezelésben részesülő betegek alcsoportjai előzetesen meghatározott fő prognosztikai faktorok alapján kerültek elemzésre:

Beteg alcsoportok	Betegek száma	Betégységmentes túlélés			Teljes túlélés		
		Relatív hazard*	95% CI	p =	Relatív hazard*	95% CI	p =
<b>Poz. nyirokcsomók Száma</b>							
1-3	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
4+	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

\* az 1-nél kisebb relatív hazard a TAC kezelés hosszabb betegségmentes túléléssel és teljes túléléssel kapcsolatos összefüggésére utal a FAC kezeléssel összehasonlítva

Az időközi elemzés során nem sikerült igazolni a TAC kezelés előnyös hatását 4 vagy több pozitív nyirokcsomó megléte esetén (a populáció 37%-a). E hatás kevésbé hangsúlyos, mint az 1-3 pozitív nyirokcsomóval rendelkező betegekben. 4 vagy több pozitív nyirokcsomó esetén az előny/kockázat arány teljes egészében nem került még meghatározásra ebben az elemzési szakaszban.

Operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomás, kemoterápiára alkalmas betegek (GEICAM 9805)

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a Docetaxel adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinómában olyan betegek esetén, akik alkalmasak a kemoterápiára. Ezerhatvan, olyan beteget randomizáltak 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin és 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel (539 beteg a TAC-karon) vagy 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin adását követően 500 mg/m<sup>2</sup> fluorouracil és 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofoszfamid (521 beteg a FAC karon) adjuváns terápiájaként történő adására, akik operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinómában szenvednek, és akiknél az 1998-as St. Gallen kritériumok szerint (tumor méret > 2 cm és/vagy negatív ER és PR és/vagy magas szövettani/nuclear grade (grade 2-3) és/vagy <35 év) magas a relapszus kockázata. Mindkét kezelés háromhetente egy alkalommal történt, 6 cikluson keresztül. A Docetaxel egyórás infúzióban, a többi gyógyszer intravénás bolusban került beadásra az első napon, háromhetente. Primer profilaxisként G-CSF-kezelést rendeltek el a TAC-karon, miután 230 beteget randomizáltak. A 4-es fokozatú neutropenia, a lázas neutropenia és a neutropeniás fertőzés incidenciája csökkent azoknál a betegeknél, akik primer G-CSF profilaxisban részesültek (lásd 4.8 pont). A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén/ vagy progeszteron-receptor pozitív tumoros betegek mindkét vizsgálati karon napi 20 mg tamoxifent kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 57,3%-ánál, ill. a FAC-kezelésben részesülők 51,2%-ánál a részvevő intézmények helyi irányelveinek megfelelően adjuváns sugárkezelést alkalmaztak.

A követési periódus medián időtartama 77 hónap volt. A TAC-karon szignifikánsan hosszabb betegségmentes túlélés volt kimutatható, mint a FAC-karon. A TAC-kezelésben részesülő betegeknél 32%-kal csökkent a visszaesés kockázata a FAC-kezelésben részesülőkhöz képest (relatív házárd = 0,68, 95%-os CI (0,49-0,93), p = 0,01). A teljes túlélés szintén szignifikánsan magasabb volt a TAC-karon, a halálozási kockázatnak a FAC-karon észlelthez viszonyított 24%-os csökkenésével (relatív házárd = 0,76; 95%-os CI (0,46-1,26), p = 0,29). Mindazonáltal teljes túlélés eloszlása nem különbözött szignifikánsan a két csoportban.

A TAC-kezelésben részesülő betegek alcsoportjai előzetesen meghatározott fő prognosztikai faktorok szerint kerültek elemzésre (lásd az alábbi táblázatot):

Alcsoportok elemzése-Adjuváns terápia nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomás betegekkel végzett vizsgálatban (beválogatás szerinti/„Intent-to-Treat” analízis)

Beteg alcsoportok	Betegek száma a TAC csoportban	Betegségmentes túlélés	
		Relatív házárd*	95%-os CI
<b>Összesen</b>	539	0,68	0,49-0,93
<b>Életkor szerinti 1-es kategória</b>			
<50 év	260	0,67	0,43-1,05
≥50 év	279	0,67	0,43-1,05
<b>Életkor szerinti 2-es kategória</b>			
<35 év	42	0,31	0,11-0,89
≥35 év	497	0,73	0,52-1,01
<b>Hormonreceptor státusz</b>			
Negatív	195	0,7	0,45-1,1
Pozitív	344	0,62	0,4-0,97
<b>Tumor mérete</b>			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
<b>Szövettani grade</b>			
<b>Grade 1 (ide tartozik a meg nem határozott</b>	64	0,79	0,24-2,6

<b>grade is)</b>			
Grade 2			
Grade 3	216	0,77	0,46-1,3
	259	0,59	0,39-0,9
<b>Menopauza státusza</b>			
Premenopauza	285	0,64	0,40-1
Postmenopauza	254	0,72	0,47-1,12

\*az 1-nél kisebb relatív hazárd (TAC/FAC) a TAC-kezelés hosszabb betegségmentes túléléssel kapcsolatos összefüggésére utal a FAC kezeléssel összehasonlítva.

Megtörtént a 2009-es St. Gallen-i kemoterápiás kritériumoknak megfelelő beteg-alcsoport betegségmentes túlélésének exploratív analízise – (ITT populáció), ami az alábbiakban kerül bemutatásra

	<b>TAC</b>	<b>FAC</b>	<b>Relatív hazárd* (TAC/FAC)</b>	
<b>Alcsoportok</b>	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	<b>p-érték</b>
Megfelelnek a kemoterápia relatív indikációinak				
Nem	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Igen	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin és ciklofoszfamid

CI = konfidencia intervallum, ER = ösztrogén-receptor

PR = progeszteron-receptor

aER/PR-negatív vagy Grade 3 vagy >5 cm-es tumorméret

A relatív hazárd becslésekor a Cox-féle arányos hazárd modellt alkalmazták a kezelési csoporttal, mint faktoriall.

#### Docefrez monoterápia

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkiláló anyagra nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő beteget vizsgáltak, akik 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxelt kaptak háromhetente egyszer.

Az alkiláló anyagra nem reagáló betegeknél a docetaxelt doxorubicinnel hasonlították össze (75 mg/m<sup>2</sup> háromhetenként). Anélkül, hogy befolyásolta volna a teljes túlélést (docetaxel 15 hónap, doxorubicin 14 hónap, p = 0,38) vagy a progresszióig eltelt időt (docetaxel 27 hét, doxorubicin 23 hét, p = 0,54), a docetaxel hatására nőtt a válaszarány (52% szemben a 37%-kal, p = 0,01), és csökkent a válasz kialakulásáig eltelt idő (12 hét szemben a 23 héttel, p = 0,007). Három docetaxellel kezelt beteg (2%) hagyta abba a kezelést folyadékretenció miatt, a doxorubicinnal kezelték közül 15 beteg (9%) szakította meg a kezelést cardialis toxicitás miatt (három esetben fatális pangásos szívelégtelenség következett be).

Antraciklinre nem reagáló betegeknél a docetaxelt mitomicin-C és vinblasztin kombinációjával hasonlították össze (12 mg/m<sup>2</sup> hat hetente és 6 mg/m<sup>2</sup> háromhetente). A docetaxel hatására nőtt a válaszarány (33% szemben 12%, p < 0,0001), és a progresszióig eltelt idő (11 hétről 19 hétre, p = 0,0004), valamint az teljes túlélés (9 hónapról 11 hónapra, p = 0,01).

A két III. fázisú vizsgálat során a docetaxel biztonságossági profilja a II. fázisú vizsgálatok során észlelttel megegyezett (lásd 4.8 pont).

Egy nyílt, multicentrikus, randomizált III. fázisú vizsgálatban a docetaxel monoterápiát és a paklitaxel terápiát hasonlították össze előrehaladott emlőcarcinomás betegeknél, akiknek korábban antraciklin kezelésben kellett volna részesülniük. A 449 randomizált beteg egyik csoportja docetaxelt kapott monoterápiaként, 100 mg/m<sup>2</sup> adagban és egyórás infúzióban alkalmazva, a másik csoport paklitaxel-kezelést kapott 175 mg/m<sup>2</sup> adagban, háromórás infúzió formájában. Mindkét kezelési sémát háromhetente alkalmazták.

Anélkül, hogy a vizsgálat elsődleges végpontját befolyásolta volna - összesített válaszarány (32% vs 25%, p = 0,10) - a docetaxel meghosszabbította a progresszióig eltelt középideőt (24,6 hét vs. 15,6 hét, p <0,01), valamint a túlélés középidejét (15,3 hónap vs.12,7 hónap, p = 0,03).

A docetaxel monoterápiás csoportban (55,4%), több 3-as és 4-es fokozatú mellékhatást észleltek, mint a paklitaxel csoportban (23,0%).

#### Docefrez doxorubicinnel kombinációban

Egy nagy, randomizált, III. fázisú vizsgálatot végeztek 429, korábban nem kezelt, metasztatikus betegségben szenvedő betegnél, akiknél a doxorubicint (50 mg/m<sup>2</sup>) docetaxellel (75 mg/m<sup>2</sup>) (AT kar), illetve a doxorubicint (60 mg/m<sup>2</sup>) ciklofoszfamiddal (600 mg/m<sup>2</sup>) (AC kar) kombinálták. Mindkét kombinációt háromhetente, a kezelési ciklus első napján adták.

- A progresszióig eltelt idő szignifikánsan hosszabb volt az AT-, mint az AC-karon, p = 0,0138. A progresszióig eltelt közép-ideő 37,3 hét volt az AT-karon (95% CI: 33,4-42,1), és 31,9 hét az AC-karon (95% CI: 27,4-36,0).
- Az átlagos válaszarány szignifikánsan magasabb volt az AT-karon, mint az AC-karon, p = 0,009. Az átlagos válaszarány 59,3% volt az AT-karon (95% CI: 52,8 - 65,9), és 46,5% az AC-karon (95% CI: 39,8-53,2).

Ebben a vizsgálatban az AT-karon súlyos neutropenia (90,0% vs. 68,6%), lázas neutropenia (33,3% vs. 10%), fertőzés (8% vs. 2,4%), hasmenés (7,5% vs. 1,4%), gyengeség (8,5% vs. 2,4%) és fájdalom (2,8% vs. 0%) incidenciája nagyobb volt, mint az AC-karon. Másrészt, az AC-karon a súlyos anaemia incidenciája nagyobb volt (15,8% vs. 8,5%), mint az AT-karon, és a súlyos cardialis toxicitás incidenciája is nagyobb volt: pangásos szívelégtelenség (3,8% vs. 2,8%), bal kamra ejekciós frakció (LVEF) 20%-nál nagyobb abszolút csökkenése (13,1% vs. 6,1%), LVEF 30%-nál nagyobb abszolút csökkenése (6,2% vs. 1,1%). Toxikus haláletet az AT-karon egy betegnél (pangásos szívelégtelenség), az AC-karon 4 betegnél történt (1 betegnél széptikus sokk miatt, 3 betegnél pangásos szívelégtelenség miatt).

Az European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) kérdőív segítségével vizsgált életminőség mindkét karban összehasonlítható és stabil volt a kezelés alatt és a követés során is.

#### Docefrez trasztuzumabbal kombinációban

A docetaxel trasztuzumabbal kombinációban történő alkalmazását olyan metasztatikus emlőcarcinomás betegeknél vizsgálták, akiknél a daganat HER2 overexpressziót mutatott, és akik előzetesen még nem részesültek metasztatikus betegség elleni kemoterápiás kezelésben. 186 beteg randomizálása történt trasztuzumabbal vagy anélkül adott docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) kezelésre; a betegek 60%-a részesült előzetes antraciklin alapú adjuváns kemoterápiában. A trasztuzumab docetaxellel együtt történő alkalmazása attól függetlenül hatékony volt, hogy a betegek előzetesen kaptak-e adjuváns antraciklint vagy nem. A HER2 pozitívítás meghatározására alkalmazott elsődleges módszer ebben a pivotalis vizsgálatban az immunhisztokémia volt (IHC). A betegek kisebb részében fluoreszcens in-situ hibridizációt végeztek (FISH). A vizsgálatban a betegek 87%-a bizonyult az IHC alapján 3+ betegségben szenvedőnek és a beválasztott betegek 95%-a volt IHC 3+ és/vagy FISH pozitív. A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összesítve:

Paraméter	docetaxel és trasztuzumab <sup>1</sup> n = 92	docetaxel <sup>1</sup> n = 94
Válaszarány (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
A reagálás középideje (hónap) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
A progresszióig eltelt középidő (hónap) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
A túlélés középideje (hónap) (95% CI)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-nm)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

"nm": nem megbecsülhető vagy még nem érték el

<sup>1</sup>teljes analízis csoport („intent-to-treat”)

<sup>2</sup> A túlélés becsült középideje

#### Docetaxel kapecitabinnal kombinációban

Egy multicentrikus, randomizált, kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálat adatai támasztják alá a docetaxel kapecitabinnal történő kombinált alkalmazását lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésében előzetes antraciklint tartalmazó citotoxikus kemoterápia sikertelenségét követően. Ebben a vizsgálatban 255 beteget randomizáltak véletlenszerűen a docetaxellel (75 mg/m<sup>2</sup> egyórás infúzióban háromhetente) és kapecitabinnal (1250 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer két hétig, amit egyhetes nyugalmi periódus követ), illetve 256 beteget a csak docetaxellel kezelt csoportba (100 mg/m<sup>2</sup> egyórás infúzióban háromhetente). A túlélés a docetaxel + kapecitabin kombinációs karban jobb volt (p = 0,0126). A túlélés középideje 442 nap volt (docetaxel + kapecitabin) szemben a 352 nappal (csak docetaxel). Az átlagos objektív válaszarány a teljes randomizált populációban (a klinikus értékelése alapján) 41,6% (docetaxel + kapecitabin), illetve 29,7% volt (csak docetaxel); p = 0,0058. A betegség progressziójáig eltelt idő a docetaxel + kapecitabin karban volt jobb (p < 0,0001). A progresszióig eltelt középidő 186 nap (docetaxel + kapecitabin), illetve 128 nap volt (csak docetaxel).

#### Nem-kissejtes tüdőcarcinoma

##### Előzetes kemoterápiás kezelésben részesült betegek, sugárterápiával vagy anélkül

A III. fázisú vizsgálatokban az előzetesen már kezelt betegeknél a progresszióig eltelt idő (12,3 hét vs. 7 hét) és a teljes túlélés jelentősen hosszabb volt a 75 mg/m<sup>2</sup> dózisban adott docetaxel esetén a legjobb szupportív kezeléssel összehasonlítva. Az 1 éves túlélési arány szignifikánsan hosszabb volt a docetaxel karban (40%), mint a legjobb szupportív kezelésnél (16%). A legjobb szupportív kezeléssel összehasonlítva a 75 mg/m<sup>2</sup> dózisban adott docetaxel esetén kevesebb volt a morfin használat (p < 0,01), a nem opioid analgetikumok használata (p < 0,01), az egyéb, a betegséggel összefüggő gyógyszerhasználat (p = 0,06), valamint a sugárterápia (p < 0,01). Az általános válaszarány 6,8% volt az értékelhető betegeknél, a válasz átlagos időtartama 26,1 hét volt.

##### Docetaxel platina származékokkal kombinációban előzetes kemoterápiában nem részesült betegeknél

Egy III. fázisú vizsgálatban 1218 olyan IIIB vagy IV stádiumú nem-kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő beteget vizsgáltak 70%-os, vagy annál nagyobb KPS-el, akik előzőleg nem kaptak kemoterápiás kezelést. A betegeket a következő csoportokba randomizálták: docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> egyórás infúzióban, amit közvetlenül 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú ciszplatinnal (Cis) követ 30-60 perces infúzióban háromhetenként; docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> egyórás infúzióban karboplatinval kombinációban (AUC 6 mg/ml × min) 30-60 perces infúzióban háromhetente; illetve vinorelbin (V) 25 mg/m<sup>2</sup> 6-10 perces

infúzióban az 1., 8., 15. és 22. napon a ciklus első napján adott 100 mg/m<sup>2</sup> ciszplatinnal kombinációban 4 hetenként.

A vizsgálat két karjára vonatkozó túlélési adatokat, a progresszióig eltelt középidejét és a válaszarány adatokat a következő táblázat tartalmazza:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statisztikai analízis
Összesített túlélés (Elsődleges végpont): A túlélés középideje (hónap)	11,3	10,1	Relatív hazard: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1-éves túlélés (%)	46	41	Különbség: 5,4% [95% CI: -1,1, 12,0]
2-éves túlélés (%)	21	14	Különbség: 6,2% [95% CI: 0,2, 12,3]
A progresszióig eltelt középidej (hetek)	22,0	23,0	Relatív hazard: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Összesített válaszarány (%)	31,6	24,5	Különbség: 7,1% [95% CI: 0,7, 13,5]

\*A többszörös összehasonlításokhoz korrigálva, és a statisztikai tényezőkhöz (a betegség stádiuma, a kezelési régió) korrigálva, az értékelhető betegpopuláció alapján.

A másodlagos végpontok közé tartozott a fájdalom változása, az életminőség értékelése az EuroQoL-5D tüdőrák tüneti skála alapján, és a Karnofsky-féle performációs status változása. A másodlagos végpontok eredményei alátámasztották az elsődleges végpontok eredményeit.

A docetaxel/karboptatin kombináció sem hasonlóknak, sem rosszabbnak nem bizonyult a referencia kezelésként alkalmazott VCis kombinációval összehasonlítva.

#### Prostata carcinoma

A docetaxel prednizonnal vagy prednizolonnal való kombinációjának biztonságosságát és hatásosságát hormonrezisztens metasztatikus prosztatarákban szenvedő betegek esetében randomizált multicentrikus III. fázisú vizsgálatban értékelték. Az 1006 betegből azokat, akiknél a KPS  $\geq$ 60, a következő terápiás csoportokba randomizálták:

- docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> háromhetente, 10 alkalommal
- docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> 6 hetes ciklusban, az első 5 héten át heti egyszer alkalmazva, 5 alkalommal
- Mitoxantron 12 mg/m<sup>2</sup> háromhetente, 10 alkalommal

A docetaxel alkalmazását mindhárom csoportban napi kétszeri 5 mg prednizonnal vagy prednizolonnal kombinálták, folyamatosan.

Azok a betegek, akik háromhetente kaptak docetaxelt, szignifikánsan hosszabb összesített túlélést mutattak azokhoz a betegekhez képest, akiket mitoxantronnal kezeltek. A heti adagolású docetaxel karban tapasztalható túlélésnövekedés nem volt szignifikáns a mitoxantron kontroll karjában



tapasztaltakhoz képest. A docetaxel különböző karjainak hatásossági végpontjait a kontroll karral szemben a következő táblázat foglalja össze:

Végpont	Docetaxel háromhetente	Docetaxel hetente	Mitoxantron háromhetente
Betegek száma	335	334	337
A túlélés középideje (hónap)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Relatív hazard	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-érték†*	0,0094	0,3624	--
Betegek száma	291	282	300
PSA** válasz arány (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-érték*	0,0005	<0,0001	--
Betegek száma	153	154	157
Fájdalom válasz arány (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-érték*	0,0107	0,0798	--
Betegek száma	141	134	137
Tumor válaszarány (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-érték*	0,1112	0,5853	--

†Rétegezett log-rank próba

\*Statistikai szignifikancia küszöb=0,0175

\*\*PSA: Prostatata specifikus antigén

Figyelembe véve azt a tényt, hogy a hetente adott docetaxel némileg jobb biztonságossági profilt mutatott, mint a háromhetente adott docetaxel, lehetséges bizonyos betegeknél ezt előnyben részesíteni, mint a háromhetente adott docetaxelt.

A globális életminőség tekintetében, nem volt megfigyelhető statisztikai különbség a terápiás csoportok között.

#### Gyomor adenocarcinoma

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálatot folytattak le, hogy kiértékeljék a docetaxel biztonságosságát és a hatásosságát, metasztatikus gyomor adenocarcinómában - beleértve a gastroesophagealis junctio adenocarcinómáját - szenvedő betegek kezelésénél, akik korábban a metasztatikus betegségekre kemoterápiás kezelésben nem részesültek. 445 beteget kezeltek összesen, akiknél a KPS >70 volt. A kezelés ciszplatinnal (C) (75 mg/m<sup>2</sup> az első napon) és 5-fluorouracillal (F) (750 mg/m<sup>2</sup> naponta 5 napig) kombinált docetaxellel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> az első napon) történt, vagy ciszplatinnal 100 mg/m<sup>2</sup> az első napon) és 5-fluorouracillal (1000 mg/m<sup>2</sup> naponta 5 napig). A kezelési ciklus időtartama 3 hét volt a TCF karon és 4 hét a CF karon. A TCF karon az alkalmazott kezelési ciklus medián száma betegenként 6 volt (1 és 16 között), míg a CF karon 4 volt (1 és 12 között). Az elsődleges végpont a progresszióig eltelt idő volt. A progresszió kockázatcsökkenése 32,1% volt és összefüggött egy szignifikánsan hosszabb progresszióig eltelt idővel (p = 0,0201), a TCF kar javára. A teljes túlélés, a mortalitás kockázatának 22,7%-os csökkenésével együtt szintén szignifikánsan hosszabb volt (p = 0,0201), a TCF kar javára.

A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összesítve:

A docetaxel hatásossága gyomor adenocarcinómában szenvedő betegek kezelésében

Cél	TCF n = 221	CF n = 224
A progresszióig eltelt középideje (hónap) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Relatív hazard (95% CI) *p-érték	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
A túlélés középideje (hónap) (95% CI) 2 éves becsült érték (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Relatív hazard (95% CI) *p-érték	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Összesített válaszarány (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-érték	0,0106	
Betegség progressziója mint a legjobb Összesített Válasz (%)	16,7	25,9

\*Nem rétegzett log-rank próba

A kor, nem és faj alapján meghatározott alcsoportokon belüli analízis következetesen a TCF kezelési csoportnak kedvezett, a CF kezelési csoporthoz képest.

Egy átlagosan 41,6 hónapos követési időtartamú aktuális túlélési analízis már nem mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget, habár mindvégig a TCF kezelés előnyére utalt és az követés 18 és 30 hónapja között egyértelműen megfigyelhető volt a TCF kezelésből származó előny, a CF kezeléssel szemben.

Összességében, az életminőség (QoL) és a klinikai haszonra utaló eredmények következetesen javulást mutattak a TCF kezelési csoport előnyére. A TCF-el kezelt betegeknél hosszabb idő telt el a QLQ-C30 kérdőív szerint ( $p = 0,0121$ ) az általános egészségi állapot 5%-os biztos romlásáig és hosszabb idő telt el a Karnofsky-féle teljesítmény állapot ( $p = 0,0088$ ) biztos romlásáig a CF-vel kezelt betegekkel összehasonlítva.

Fej- és nyaki carcinoma

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

Egy III. fázisú, multicentrikus, nyílt, randomizált klinikai vizsgálatban (TAX 323) a docetaxel indukciós kezelés hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták fej - és nyaki squamosus carcinómában (SCCHN) szenvedő betegek esetén. Ebben a vizsgálatban 358 inoperábilis, lokálisan előrehaladott SCCHN-ben szenvedő, 0-ás vagy 1-es WHO performance statusú beteget randomizáltak a két kezelési kar egyikébe. A docetaxel karon szereplő betegek 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel (T), majd 75 mg/m<sup>2</sup> ciszplatint (P), végül 750 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót kaptak naponta, 5 napon keresztül. Ezt a kezelési sémát háromhetes ciklusokban 4 kezelési cikluson keresztül alkalmazták abban az esetben, ha 2 ciklust követően legalább csekély választ (a tumor kétdimenziós módszerrel vizsgált méretének  $\geq 25\%$ -os csökkenése) tapasztaltak. A kemoterápiás kezelés befejezését követően minimum 4, maximum 7 héttel, azok a betegek, akiknek a betegsége nem haladt előre, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően (TPF/RT) alkalmazott sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek. Az összehasonlító karon szereplő betegek 100 mg/m<sup>2</sup> ciszplatint (P) és 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracilt (F) kaptak naponta 5 napon keresztül. Ezt a kezelési sémát háromhetes ciklusokban 4 kezelési cikluson

keresztül alkalmazták abban az esetben, ha 2 ciklust követően legalább csekély választ (a tumor kétdimenziós módszerrel vizsgált méretének  $\geq 25$  %-os csökkenése) tapasztaltak. A kemoterápiás kezelés befejezését követően minimum 4, maximum 7 héttel, azok a betegek, akiknek a betegsége nem fejlődött tovább, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően alkalmazott (PF/RT) sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek.

A locoregionalis besugárzást vagy hagyományos dózissal (1,8 Gy 2,0 Gy napi egyszer 5 napon keresztül, 66-70 Gy teljes adag eléréséig) vagy gyorsított/hiperfracionált sugárkezeléssel (naponta kétszer, a besugárzások között 6 óra szünettel, öt napon keresztül) végezték. A gyorsított séma esetén 70 Gy, a hiperfracionált kezelés esetén 74 Gy volt az ajánlott teljes sugárdózis. A TPF-karon szereplő betegek 10 napon keresztül napi kétszer, szájon át alkalmazott 500 mg ciprofloxacin antibiotikum profilaxisban részesültek, melyet minden egyes ciklus 5. napján kezdtek el vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A vizsgálat elsődleges végpontjaként a progressziómentes túlélés (PFS) szignifikánsan hosszabb volt a TPF-karon kezelt betegek esetén a PF karral összehasonlítva,  $p = 0,0042$  (medián PFS: 11,4 vs 8,3 hónap) átlagosan 33,7 hónapos követési időszak esetén. A teljes túlélés középideje, mely a mortalitás kockázatának 28%-os csökkenésével ( $p = 0,0128$ ) járt, szintén szignifikánsan hosszabb volt a TPF karon, mint a PF karon (teljes túlélés középideje: 18,6 vs 14,5 hónap).

A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összefoglalva.

A docetaxel hatásossága indukciós kezelés esetén, inoperábilis, lokálisan előrehaladott SCCHN-ben szenvedő betegek kezelésében („intention-to-treat értékelés”)

Végpont	Docetaxel+Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Medián progressziómentes túlélés (hónap) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Korrigált relatív házárd (95% CI) *p-érték	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Túlélés középidéje (hónap) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Relatív házárd (95% CI) **p-érték	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
A legjobb összesített válasz a kemoterápiára (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-érték	0,006	
A legjobb összesített válasz a vizsgálati kezelésre [kemoterápia+/- sugárterápia] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-érték	0,006	
A válasz medián időtartama a kemoterápia + sugárterápiára (hónap) (95% CI)	n = 128  15,7 (13,4-24,6)	n = 106  11,7 (10,2-17,4)
Relatív házárd (95% CI) **p-érték	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Egynél kisebb relatív házárd a docetaxel + ciszplatin + 5-FU kombinációjának kedvez.

\* Cox modell (az elsődleges daganat területéhez, T és N klinikai stádiumokhoz és a WHO performance státuszhoz korrigálva)

\*\* Nem rétegzett log-rank próba

\*\*\* Khí-négyzet próba

#### Életminőségi paraméterek

A TPF-fel kezelt betegek jelentősen kevesebb romlást tapasztaltak az általános egészségügyi állapotra utaló eredmények vonatkozásában, mint a PF kezelésben részesülő betegek (p = 0,01, az EORTC QLQ-C30 skálát alkalmazva).

#### Klinikai haszon paraméterek

A performance status skála szerint, — melyet a fej - és nyak alskálájára alkalmaztak annak megállapítására, hogy milyen a beszéd érthetősége, étkezés nyilvános helyen, szokványos táplálkozás lehetősége, — lényegesen kedvezőbb értékeket mutatott a TPF karon szereplő betegek esetén, mint a PF karon lévőknél.

A WHO performance status szerint az állapotromlás első jeléig eltelt középidejű lényegesen hosszabb volt a TPF kar esetén mint a PF karnál. A kezelés ideje alatt a fájdalomintenzitást mérő skála értéke szerint mindkét kezelési csoportban javulás mutatkozott, mely megfelelő fájdalomcsillapításra utal.

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

A docetaxel indukciós kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, multicentrikus, nyílt, III. fázisú klinikai vizsgálatban (TAX 324) értékelték lokálisan előrehaladott fej- és nyaki squamosus carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek esetén. Ebben a vizsgálatban, 501 lokálisan előrehaladott SCCHN-ben szenvedő, 0-ás vagy 1-es WHO performance statusú beteget randomizáltak a két kezelési kar egyikébe. A vizsgálati betegpopuláció olyan betegekből állt, akik technikailag nem reszekálható daganatos betegségben szenvedtek, sebészetileg kis valószínűséggel voltak gyógyíthatók és akiknél célként szerepelt a szerv megőrzése. A biztonságosság és a hatásosság értékelése kizárólag a túlélési végpontok alapján történt és a szerv megőrzésének sikerességét formálisan nem értékelték.

A docetaxel karon szereplő betegek, az első napon  $75 \text{ mg/m}^2$  docetaxelt (T) kaptak intravénás infúzióban, majd  $100 \text{ mg/m}^2$  ciszplatint (P) 30 perces - háromórás intravénás infúzió formájában, végül naponta  $1000 \text{ mg/m}^2$  5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót az 1-től a 4. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismételték, 3 kezelési cikluson keresztül. Minden nem progresszív betegségben szenvedő beteg, a protokollnak megfelelően (TPF/CRT), kemoterápiával kombinált sugárkezelésben részesült (CRT). Az összehasonlító karon szereplő betegek  $100 \text{ mg/m}^2$  ciszplatint (P) kaptak az első napon, 30 perces - háromórás intravénás infúzió formájában, majd  $1000 \text{ mg/m}^2$  5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót kaptak az 1-től az 5. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismételték, 3 kezelési cikluson keresztül. Minden nem progresszív betegségben szenvedő beteg, a protokollnak megfelelően (PF/CRT), CRT kezelésben részesült.

Az indukciós kemoterápia legutolsó ciklusának kezdetétől számított minimum 3, maximum 8 héttel (a legutolsó ciklus 22. napjától 56. napjáig), mindkét kezelési karon szereplő betegek, 7 hetes CRT kezelésben részesültek. A sugárkezelés alatt, hetenként karboplatint (AUC 1,5) alkalmaztak egy órás intravénás infúzió formájában, maximum 7 adag eléréséig. A besugárzást nagy energiájú készülékkel, napi egyszeri frakcionálással biztosították (2 Gy naponta egyszer, hetente 5 napon keresztül, hét héti, 70-72 Gy teljes adag eléréséig). Bármikor mérlegelhető a CRT-kezelést követően a betegség elsődleges előfordulási helyén és/vagy nyakon történő sebészeti beavatkozás. Minden docetaxel karon szereplő beteg profilaktikus antibiotikum kezelésben részesült. A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontjaként a teljes túlélés (OS), a mortalitás kockázatának 30%-os csökkenésével (relatív házárd (HR) = 0,70, 95% konfidencia intervallum (CI) = 0,54 - 0,90), szignifikánsan hosszabb volt (log-rank próba,  $p = 0,0058$ ) a docetaxelt tartalmazó kezelési séma esetén a PF karral összehasonlítva (túlélés középideje: 70,6 vs 30,1 hónap), egy átlagos 41,9 hónapos követési időszak esetén. A másodlagos végpont, PFS, 29%-os kockázatsökkenést mutatott a progresszió vagy halál tekintetében és 22 hónapos javulást a PFS középidejéjéi illetően (TPF-re 35,5 hónap és a PF-re 13,1). Ez szintén statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, 0,71-es HR; 0,56-0,90-os 95% CI ; log-rank próba  $p = 0,004$ .

A hatásossági eredményeket a következő táblázat mutatja be:

A docetaxel hatásossága indukciós kezelés esetén, lokálisan előrehaladott SCCHN-ben szenvedő betegek kezelésében („intention-to-treat értékelés”)

Végpont	docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Teljes túlélés középideje (hónapok) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Relatív házárd: (95% CI) *p-érték	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
PFS középideje (hónapok) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Relatív házárd: (95% CI) **p-érték	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
A legjobb összesített válasz a kemoterápiára (CR+PR) (%) (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p-érték	0,070	
A legjobb összesített válasz (CR + PR) a vizsgálati kezelésre [kemoterápia +/- sugárkezeléssel kombinált kemoterápia] (%) (95% CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-érték	0,209	

Egynél kisebb relatív házárd a docetaxel + ciszplatin + fluorouracil kombinációjának kedvez.

\* Nem korigált rétegzett log-rank próba

\*\* Nem korigált rétegzett log-rank próba, többszörös összehasonlításra nem korigálva

\*\*\*Khí-négyzet próba, többszörös összehasonlításhoz nem korigálva

NA - nem értelmezhető

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A docetaxel farmakokinetikai tulajdonságait daganatos betegeken végzett I. fázisú vizsgálatokban 20-115 mg/m<sup>2</sup>-es adagolás mellett határozták meg. A docetaxel kinetikai profilja dózistól független, és a három eloszlási teres farmakokinetikai modellnek felel meg, az alfa fázisra 4 perces, a béta fázisra 36 perces, a gamma szakaszra pedig 11,1 óras felezési idővel. A késői szakasz részben annak tulajdonítható, hogy a docetaxel viszonylag lassan áramlik ki a perifériás eloszlási térből. A 100 mg/m<sup>2</sup>-es adag egyórás infúzióban történő alkalmazása után 3,7 µg/ml-es átlagos csúszplazmaszintet kaptak, a megfelelő AUC pedig 4,6 óra\*µg/ml volt. A teljes test clearance középértéke 21 l/h/m<sup>2</sup>, a dinamikus egyensúlyú megoszlási téré pedig 113 l volt. A teljestest-clearance interindividuális variációja megközelítőleg 50%-os volt. A docetaxel több mint 95%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

Három daganatos betegen végeztek vizsgálatot <sup>14</sup>C-docetaxellel. A docetaxel a terc-butyl-észter csoport citokrom P450 által mediált oxidatív metabolizmusát követően a vizelettel és a széklettel ürült. Hét napon belül a vizeletben és a székletben a beadott radioaktív mennyiség 6%-át illetve 75%-át mutatták ki. A radioaktív mennyiség mintegy 80%-a az első 48 órában a széklettel ürült egy fő inaktív metabolit és további három inaktív metabolit formájában. Változatlan formában a gyógyszer csak nagyon kis mennyisége távozott.

577 beteg bevonásával végeztek a docetaxellel populációs farmakokinetikai analízist. A modell által becsült farmakokinetikai paraméterek nagyon közel álltak az I. fázisú vizsgálatok alapján becsült

értékekhez. A docetaxel farmakokinetikai tulajdonságait nem módosította a beteg kora vagy neme. Kis számú beteg (n = 23) esetében, akik enyhe, illetve közepes fokú májkárosodásban szenvedtek (ALT, AST  $\geq 1,5x$  és az alkalikus foszfatáz  $\geq 2,5x$  nagyobb mint a normál érték felső határa) a teljes clearance átlagosan 27%-kal csökkent (lásd 4.2 pont). Enyhe vagy közepes fokú folyadékretenció esetén a docetaxel-clearance nem változott, súlyos folyadékretencióban szenvedő betegek vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Kombinált kezelés esetén a docetaxel nem befolyásolja a doxorubicin clearance-ét és a doxorubicinol (doxorubicin metabolit) plazmaszintjét. A docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid farmakokinetikáját az együttes alkalmazásuk nem befolyásolta.

A kapecitabin és a docetaxel farmakokinetikai kölcsönhatására vonatkozó I. fázisú vizsgálat eredményei szerint a kapecitabin nem befolyásolja a docetaxel farmakokinetikai tulajdonságait ( $C_{max}$  és AUC), míg a docetaxel sem befolyásolja a kapecitabin fő metabolitja, az 5-DFUR farmakokinetikai tulajdonságait.

Ciszpaltinnal kombinációban alkalmazva, a docetaxel clearance-e hasonló volt a monoterápiában mért értékhez. Röviddel a docetaxel infúzió után alkalmazott ciszpaltin farmakokinetikai profilja hasonló a monoterápiában alkalmazott ciszpaltin profiljával.

A docetaxel, ciszpaltin és 5-fluoruracil kombinált alkalmazása 12, szolid tumoros betegnél, nem befolyásolta az egyes gyógyszerek farmakokinetikáját.

A prednizolon farmakokinetikára gyakorolt hatását docetaxel alkalmazásakor 42 betegnél vizsgálták a szokásos dexametazon premedikáció mellett. Nem észlelték a prednizolonnak a docetaxel farmakokinetikájára gyakorolt hatását.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A docetaxel lehetséges karcinogén hatását nem tanulmányozták.

A docetaxel *in vitro* micronucleus és kromoszóma aberrációs próbákban a CHO-K1 sejtekben, és *in vivo* micronucleus próba során egérben mutagénnek bizonyult. Az Ames-tesztben vagy a CHO/HGPRT génmutációs assay-ben viszont nem váltott ki mutagén hatást. Ezek az eredmények összhangban állnak a docetaxel farmakológiai aktivitásával.

A rágcsálókban végzett toxicitási vizsgálatokban észlelt, a herékre gyakorolt nemkívánatos hatások arra utalnak, hogy a docetaxel a férfiak nemzőképességét károsíthatja.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Oldószer:

Etanol, vízmentes

Poliszorbát 80

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

Ne használjon semmilyen PVC-t tartalmazó felszerelést vagy eszközt. A Docefrez nem kompatibilis a PVC-ből készült felszerelésekkel és eszközökkel

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Injekciós üveg:

24 hónap

#### Elkészített oldat:

Az elkészített oldat 24 mg/ml docetaxelt tartalmaz, és az elkészítése után azonnal fel kell használni.

Az elkészített oldat a kémiai és a fizikai stabilitását 2°C és 8°C között, illetve legfeljebb 25°C-on tárolva 8 órán át, míg a végleges oldatos infúzió legfeljebb 25°C-on tárolva 4 órán át őrzi meg. Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben mégsem használják fel azonnal, akkor a felhasználásra kész állapotban a felhasználás előtt történő tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, de ez 2°C és 8°C között rendszerint nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a feloldás és a további hígítás ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között történt.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti csomagolásban tárolandó.

A feloldott és hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

#### Docefrez 20 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

##### Port tartalmazó injekciós üveg:

5 ml-es, színtelen, 1-es típusú üvegből készült injekciós üveg, szürke, brómbutil gumidugóval és sötétzöld, rollnizott alumíniumkupakkal lezárva.

##### Oldószert tartalmazó injekciós üveg:

1 ml-es, színtelen, 1-es típusú üvegből készült injekciós üveg szürke, brómbutil gumidugóval és sötétkék, lepattintható résszel és rollnizott alumíniumkupakkal lezárva.

Az egyes dobozok tartalma:

- egy darab, egyadagos, port tartalmazó injekciós üveg, 20 mg docetaxel porral (plusz 22% rátöltés: 24,4 mg), és
- egy darab, egyadagos oldószert tartalmazó injekciós üveg, amely 1 ml oldószert tartalmaz a Docefrez elkészítéséhez

A rátöltések azért szükségesek, hogy a mellékelt oldószeres injekciós üveg tartalmának teljes mennyiségével történő hígítás után minimum a 20, illetve 80 mg docetaxelt tartalmazó, feloldott koncentrátum kinyerhető térfogata biztosan felszívható legyen az injekciós üvegből.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A docetaxel egy daganatellenes szer, és más, potenciálisan citotoxikus vegyületekhez hasonlóan a docetaxel oldat készítésekor fokozott óvatossággal kell eljárni. Minden lépésnél megfelelő aseptikus technikát kell alkalmazni.

Ha a docetaxel por, az elkészített koncentrátum vagy az infúziós oldat a bőrre került, azonnal alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a docetaxel por, az elkészített koncentrátum vagy az infúziós oldat nyálkahártyára került, azonnal alaposan le kell mosni vízzel.

Használat előtt mind a koncentrátumot, mind az infúziós oldatot szemmel ellenőrizni kell. Minden,



csapadékot tartalmazó oldatot meg kell semmisíteni.

**Ne használjon semmilyen PVC-t tartalmazó felszerelést vagy eszközt. A Docefrez nem kompatibilis a PVC-ből készült felszerelésekkel és eszközökkel.**

**A Docefrez por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz csak egyszer használható.**

#### A feloldásra vonatkozó utasítások

A beteg számára szükséges adag eléréséhez több injekciós üvegre is szükség lehet. Például 140 mg docetaxel beadásához egy darab 80 mg-os és három darab 20 mg-os csomag szükséges. A kívánt számú Docefrez port tartalmazó injekciós üveget hagyni kell, hogy 5 perc alatt szobahőmérsékletűre (15°C – 25°C) melegedjen.

Egy fecskendővel és injekciós tűvel szívja fel a megfelelő Docefrez oldószeres injekciós üveg teljes tartalmát, és fecskendezze be a Docefrez port tartalmazó megfelelő injekciós üvegbe.

A por teljes feloldódása érdekében jól rázza fel (a por kevesebb mint 90 másodperc alatt fog feloldódni).

Az elkészített oldat körülbelül 24 mg/ml docetaxelt tartalmaz, és az elkészítése után azonnal fel kell használni.

#### Az infúziós oldat elkészítése

Feloldás után minden injekciós üvegből kb. 0,84 ml koncentrátum szívható fel, ami kb. 20 mg docetaxelnek felel meg.

Tűvel felszerelt, beosztással ellátott fecskendőkkel szívja fel az adott beteg számára előírt adagnak (mg) megfelelő koncentrátum mennyiséget (24 mg/ml docetaxel) (a megfelelő számú injekciós üvegből).

Ezt a koncentrátum mennyiséget fecskendezze bele egy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatot vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó, 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba.

Ha 200 mg-nál nagyobb adag docetaxel szükséges, akkor nagyobb mennyiségű infúziót kell használni úgy, hogy a kész oldatos infúzió docetaxel-koncentrációja ne lépje túl a 0,74 mg/ml-t.

Az infúziós zsákban vagy palackban lévő oldatot a kezében ide-oda mozgatva keverje össze.

#### Az alkalmazás módja

A docetaxel oldatos infúziót 4 órán belül fel kell használni, és aseptikus körülmények között 1 órán át tartó infúzióban, szobahőmérsékleten, normál fényviszonyok között kell beadni.

#### Ártalmatlanítás

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Hollandia  
tel: +31-23-5685501  
fax: +31-23-5685505

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. május 10.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerértékelő Ügynökség (EMA) honlapján:  
<http://www.ema.europa.eu> található

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Docefrez 80 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz oldathoz való koncentrátumhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

80 mg docetaxelt (vízmentes) egyadagos, port tartalmazó injekciós üvegenként.  
Afeloldást követően 1 ml koncentrátum 24 mg docetaxelt tartalmaz.

Segédanyagok: az oldószer 35,4 tömeg% etanolt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér, liofilizált por.

Az oldószer viszkozus, tiszta és színtelen oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Emlőcarcinoma

A Docetaxel doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinálva adjuváns kezelésként a következő esetekben javallt:

- operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinoma
- operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinoma

Operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinoma esetén az adjuváns kezelést azokra a betegekre kell korlátozni, akik a korai emlőcarcinoma elsődleges kezelésére vonatkozó, nemzetközileg elfogadott kritériumok szerint alkalmasak a kemoterápiára (lásd 5.1 pont).

Docefrez doxorubicinnel kombinálva lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésére javallt olyan betegeknél, akik korábban emiatt az állapotuk miatt még nem részesültek citotoxikus kezelésben.

Docefrez monoterápia citotoxikus kezelésre nem reagáló, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésére javallt. Az előzetes kemoterápia során egy antraciklin származékot vagy egy alkiláló szert kellett alkalmazni.

Docefrez trastuzumabbal kombinálva olyan betegek metasztatikus emlőcarcinomájának kezelésére javallt, akiknek a daganata HER2-t overexpresszál és akik korábban nem kaptak metasztatikus betegség miatt kemoterápiát.

Docefrez kombinációban kapecitabinnal citotoxikus kezelésre nem reagáló, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésére javallt. Az előzetes kemoterápia során antraciklin származékot kellett alkalmazni.

### Nem-kissejtes tüdőcarcinoma

Docefrez előzetes kemoterápiás kezelésre nem reagáló, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem-kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére javallt.

Docefrez ciszplatinnal kombinációban nem eltávolítható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem-kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére javallt olyan betegeknél, akik korábban emiatt az állapotuk miatt még nem részesültek kemoterápiás kezelésben.

### Prostatacarcinoma

A Docefrez prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban hormon rezisztens metasztatikus prostata carcinoma kezelésére javallt.

### Gyomor adenocarcinoma

A Docefrez ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban, metasztatikus gyomor adenocarcinómában - beleértve a gastroesophagealis átmenet adenocarcinómáját - szenvedő betegek kezelésére javallt, akik metasztatikus betegségükre kemoterápiás kezelésben korábban nem részesültek.

### Fej- és nyaki carcinoma

A Docefrez ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban lokálisan előrehaladott fej- és nyaki squamosus sejtes carcinómában szenvedő betegek indukciós kezelésére javallt.

## **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A docetaxel-kezelés kizárólag a citotoxikus kemoterápiás kezelésre szakosodott részlegeken, a daganatellenes kemoterápiában járatos szakorvos felügyelete alatt végezhető (lásd 6.6 pont).

### Ajánlott adag:

Emlő-, nem-kissejtes tüdő-, gyomor- valamint fej- és nyaki carcinoma, ha nem ellenjavallt, orális kortikoszteroidot tartalmazó premedikáció alkalmazható, így például 16 mg dexametazon naponta (pl. 8 mg BID) 3 napig, a docetaxel adagolás előtt 1 nappal elkezdve (lásd 4.4 pont). A hematológiai toxicitás kockázatának csökkentésére profilaktikus céllal G-CSF adható. Prostata carcinoma prednizonnal vagy prednizolonnal történő kombinált kezelésekor a javasolt premedikáció 8 mg orális dexametazon 12 órával, 3 órával és 1 órával a docetaxel infúzió előtt (lásd 4.4 pont).

A docetaxelt egy órás infúzióban kell beadni, háromhetente.

### Emlőcarcinoma

Az operábilis, nyirokcsomó-pozitív és nyirokcsomó-negatív emlőcarcinoma adjuváns kezelése esetén a docetaxel ajánlott adagja  $75 \text{ mg/m}^2$ , az  $50 \text{ mg/m}^2$  doxorubicin és  $500 \text{ mg/m}^2$  ciklofoszfamid adását követően 1 órával, 3 hetenként, 6 cikluson keresztül (TAC protokoll) (lásd még az „Adag módosítása kezelés közben” fejezetet).

A lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő beteg kezelésére a docetaxel ajánlott adagja monoterápiában  $100 \text{ mg/m}^2$ . Elsővonalbeli kezelésben a kombinációs terápia ajánlott adagja  $75 \text{ mg/m}^2$  docetaxel és  $50 \text{ mg/m}^2$  doxorubicin.

Trasztuzumabbal kombinálva a docetaxel ajánlott adagja  $100 \text{ mg/m}^2$  3 hetenként, a trasztuzumab hetenkénti adása mellett. A pivotalis vizsgálatban az első docetaxel infúziót a trasztuzumab első adagját követő napon adták. A soron következő docetaxel adagokat közvetlenül a trasztuzumab

infúzió befejezése után adták be, amennyiben az előző trasztuzumab adag jól tolerálható volt. A trasztuzumab adagjával és alkalmazásával kapcsolatban lásd a készítmény alkalmazási előírását.

Kapecitabinnal kombinációban a docetaxel ajánlott adagja  $75 \text{ mg/m}^2$  3 hetenként és  $1250 \text{ mg/m}^2$  kapecitabin, naponta kétszer (étkezés után 30 percen belül) 2 héten át, amit egy 1 hetes szünet követ. A kapecitabin dózisának testfelszínnek megfelelő kiszámítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.

#### Nem-kissejtes tüdőcarcinoma

Nem-kissejtes tüdőcarcinoma elsővonalbeli kezelésére a kombinációs terápia ajánlott adagja  $75 \text{ mg/m}^2$  docetaxel, amelyet közvetlenül  $75 \text{ mg/m}^2$  ciszplatin követ 30-60 perces infúzióban. Egy előzetes sikertelen, platinaalapú kemoterápiás kezelést követően a docetaxel monoterápia ajánlott adagja  $75 \text{ mg/m}^2$ .

#### Prosztata carcinoma

A docetaxel ajánlott adagja  $75 \text{ mg/m}^2$ . 5 mg prednizon vagy prednizolon adandó orálisan naponta kétszer, folyamatosan (lásd 5.1 pont).

#### Gyomor adenocarcinoma

A docetaxel ajánlott adagja  $75 \text{ mg/m}^2$  egyórás infúzióban, ezt 1-3 órán át tartó infúzióban  $75 \text{ mg/m}^2$  ciszplatin követi (mindkettő csak az 1. nap), majd a ciszplatin infúzió befejezése után 5 napig  $750 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$  5-fluorouracil 24-órás folyamatos infúzió következik. A kezelést háromhetente ismétlik. A betegeket a ciszplatin alkalmazásához antiemetikus premedikációban és megfelelő hidratációban kell részesíteni. A hematológiai toxicitás kockázatának csökkentése végett profilaktikus G-CSF-t kell használni (lásd még „Az adag módosítása kezelés közben”).

#### Fej - és nyaki carcinoma

A betegeket (a ciszplatin alkalmazását megelőzően és azt követően) antiemetikus premedikációban és megfelelő hidrálásban kell részesíteni. A hematológiai toxicitás kockázatának csökkentése érdekében profilaktikus G-CSF-t lehet alkalmazni. A TAX 323 és a TAX 324 vizsgálatban, mindegyik docetaxel karon szereplő beteg profilaktikus antibiotikum kezelésben részesült.

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)  
Az inoperábilis, lokálisan előrehaladott fej és nyaki squamosus sejtes carcinoma („squamous cell carcinoma of the head neck” - SCCHN) indukciós kezelésében a docetaxel ajánlott adagja  $75 \text{ mg/m}^2$  egyórás infúzióban, melyet  $75 \text{ mg/m}^2$  ciszplatin egyórás infúziója követ az első kezelési napon, majd 5-fluorouracil  $750 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$  folyamatos infúziója következik 5 napon keresztül. Ez a kezelési séma 4 cikluson keresztül háromhetente ismétlődő. A kemoterápiás kezelést követően a betegeknek sugárkezelésben kell részesülniük.
- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)  
A lokálisan előrehaladott (technikailag nem reszekálható, sebészetileg kis valószínűséggel gyógyítható és szervmegőrző célú) fej- és nyaki squamosus sejtes carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek indukciós kezelésében, a docetaxel ajánlott adagja  $75 \text{ mg/m}^2$  egyórás intravénás infúzióban az első napon, melyet  $100 \text{ mg/m}^2$  ciszplatin 30 perces - háromórás intravénás infúziója követ, végül naponta  $1000 \text{ mg/m}^2$  5-fluorouracil követi, folyamatos infúzióban az 1.-től a 4. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismétlik, 3 kezelési cikluson keresztül. A kemoterápiát követően, a betegeket sugárkezeléssel kombinált kemoterápiában kell részesíteni.

A ciszplatin és az 5-fluorouracil adagjának módosítására vonatkozóan lásd a megfelelő alkalmazási előírást.

Az adag módosítása kezelés közben:

#### Altalánosságban

A docetaxelt akkor lehet alkalmazni, amikor a neutrophil granulocyták száma legalább  $1500 \text{ sejt/mm}^3$ . Azoknál a betegeknél, akiknél a docetaxel-kezelés alatt lázas neutropenia, több mint egy hétig

500 sejt/mm<sup>3</sup> alatti neutrophil granulocytaszám, súlyos vagy kumulatív bőrelváltozás, illetve súlyos perifériás neuropathia jelentkezik, a docetaxel adagját 100 mg/m<sup>2</sup>-ről 75 mg/m<sup>2</sup>-re és/vagy 75 mg/m<sup>2</sup>-ről 60 mg/m<sup>2</sup>-re kell csökkenteni. Amennyiben 60 mg/m<sup>2</sup> dózis mellett továbbra is fennállnak ezek a reakciók, akkor abba kell hagyni a kezelést.

#### Az emlőcarcinoma adjuváns kezelése

Meg kell fontolni a G-CSF primer profilaktikus alkalmazását azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinoma miatti docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid (TAC) adjuváns kezelésben részesülnek. Azoknál a betegeknél, akiknél lázas neutropenia és/vagy neutropeniás fertőzés alakul ki, a docetaxel dózisát az összes soron következő ciklusban 60 mg/m<sup>2</sup>-re kell csökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 3-as vagy 4-es fokozatú stomatitisben szenvedő betegek adagját 60 mg/m<sup>2</sup>-re kell csökkenteni.

#### Ciszplatinnal kombinációban:

Azoknál a betegeknél, akik kezdetben 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelt kaptak ciszplatinnal kombinációban és akiknek a minimális thrombocytaszám 25 000 sejt/mm<sup>3</sup> alá süllyedt a korábbi kezelés során, illetve akiknél lázas neutropenia vagy egyéb súlyos, nem hematológiai toxicitás lép fel, a docetaxel adagját a következő ciklus során 65 mg/m<sup>2</sup>-re kell csökkenteni. A ciszplatin dózisának módosítására vonatkozóan lásd a megfelelő alkalmazási előírást.

#### Kapecitabin kombináció esetén:

- A kapecitabin adagolásának módosítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.
- Amennyiben először lép fel 2-es fokozatú toxicitás, ami fennáll a következő docetaxel/kapecitabin-kezelés megkezdésekor is fennáll, akkor a kezelést a toxicitás 0-1-es fokozatúvá mérséklődéséig el kell halasztani, majd az eredeti adag 100%-ával folytatható a kezelés.
- Amennyiben a ciklus során másodszor lép fel 2-es fokozatú toxicitás, illetve először lép fel 3-as fokozatú toxicitás, akkor a kezelést a toxicitás 0-1-es fokozatúvá mérséklődéséig el kell halasztani, majd a továbbiakban a docetaxel-kezelést 55 mg/m<sup>2</sup>-es dózissal kell folytatni.
- Bármely további toxicitás fellépésekor, illetve 4-es fokozatú toxicitás esetén a docetaxel adagolását abba kell hagyni.

A trasztuzumab adagjának módosításával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

#### Ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban

Amennyiben a G-CSF adása ellenére lázas neutropeniás esemény, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés fordul elő, a docetaxel adagját 75-ről 60 mg/m<sup>2</sup>-re kell csökkenteni. Amennyiben egymást követő szövődményes neutropeniás események fordulnak elő, a docetaxel adagját 60-ról 45 mg/m<sup>2</sup>-re kell csökkenteni. 4-es fokozatú thrombocytopenia esetén a docetaxel adagját 75-ről 60 mg/m<sup>2</sup>-re kell csökkenteni. Amíg a neutrophil fehérvérsejtek száma nem emelkedik újra 1 500 sejt/mm<sup>3</sup> fölé és a vérlemezkék száma nem emelkedik újra 100 000 sejt/mm<sup>3</sup> fölé, a betegeket nem szabad újabb docetaxel kezelési ciklusoknak kitenni. Amennyiben ezek a toxicitások továbbra is fennállnak, a kezelést meg kell szakítani. A javasolt adag módosítása toxicitás esetén, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal (5-FU) kombinációban történő docetaxellel kezelt betegeknél:

<b>Toxicitás</b>	<b>Adag beállítás</b>
3-as fokozatú hasmenés	Első esemény: 20%-kal csökkentse az 5-FU adagját Második esemény: ekkor 20%-kal csökkentse a docetaxel adagját.
4-es fokozatú hasmenés	Első esemény: 20%-kal csökkentse a docetaxel és az 5-FU adagját. Második esemény: kezelés megszakítása.
3-as fokozatú stomatitis/mucositis	Első esemény: 20%-kal csökkentse az 5-FU adagját Második esemény: az 5-FU alkalmazását hagyja csak abba, minden ismételt kezelési ciklusban. Harmadik esemény: 20%-kal csökkentse a docetaxel adagját.
4-es fokozatú stomatitis/mucositis	Első esemény: csak az 5-FU alkalmazását hagyja abba, minden ismételt kezelési ciklusban. Második esemény: 20%-kal csökkentse a docetaxel adagját.

A ciszplatin és az 5-fluorouracil adagjának beállításával kapcsolatban, lásd a megfelelő alkalmazási előírást.

Az SCCHN pivotalis vizsgálatokban, azoknál a betegeknél, akiknél szövődményes neutropenia (beleértve az elhúzódó vagy lázas neutropeniát ill. fertőzést) jelentkezett, - a profilaktikus védettség biztosítása érdekében - ajánlatos volt minden ezt követő ciklusban G-CSF-t alkalmazni (pl. A 6 -15. napokon).

#### Speciális betegcsoportok:

##### Májkárosodásban szenvedő betegek

A 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxel monoterápia során nyert farmakokinetikai adatok alapján azoknál a betegeknél, akiknél két esetben a transzamináz (ALT és/vagy AST) szintje a normálérték felső határának a 1,5-szerese fölé emelkedett, és az alkalikus foszfatázszint pedig 2,5-szer magasabb a normálérték felső határánál, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m<sup>2</sup> (lásd 4.4 és 5.2 pont). Azon betegek számára, akiknek a szérumbilirubinszintje meghaladja a normálérték felső határát, és/vagy az ALT- és AST-szint 3,5-szer, az alkalikus foszfatáz szint 6-szor nagyobb a normálérték felső határánál, nem javasolt az adag csökkentése - esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

A gyomor adenocarcinómában szenvedő betegek kombinált ciszplatin és 5-fluorouracil kezelésénél a döntő klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél az ALT- és/vagy az AST-szintje a normálérték felső határának 1,5-szeresénél nagyobb volt, összefüggésben a normálérték felső határának 2,5-szeresénél magasabb alkalikus foszfatáz szinttel és a normálérték felső határát meghaladó bilirubinszinttel. Ezeknél a betegeknél nem javasolható az adag csökkentése, - esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen szigorú javallat alapján. Májkárosodásban szenvedő, más indikációban alkalmazott kombinációs docetaxel-kezelésben részesülő betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

##### Gyermekepopuláció

A docetaxel biztonságosságát és hatásosságát 1 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek nasopharyngealis carcinómájának kezelésében nem igazolták. A docetaxel-nek gyermekepopulációban emlőcarcinoma, nem-kissejtes tüdőcarcinoma, prostatacarcinoma, gyomorcarcinoma, továbbá feji és nyaki carcinoma esetén, kivéve a II-es és III-as típusú, kevésbé differenciált nasopharyngealis carcinómát, nincs releváns alkalmazása

### Idősek

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján időseknél nincs szükség az adagolás módosítására. 60 évnél idősebb betegek esetén alkalmazott kapecitabin kombináció esetében a kapecitabin kezdő adagját 75%-ra ajánlott csökkenteni (lásd a kapecitabin alkalmazási előírását).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A docetaxelt nem szabad alkalmazni olyan betegeknél, akiknél a kiindulási neutrophil granulocytaszám  $1500 \text{ sejt/mm}^3$  alatt van.

Rendelkezésre álló adatok hiányában a docetaxelt tilos súlyosan károsodott májműködésű betegeknél alkalmazni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A docetaxellel kombinációban alkalmazott más gyógyszerek ellenjavallatait is figyelembe kell venni.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Emlőcarcinoma és nem kissejtes tüdőcarcinoma esetén a docetaxel alkalmazása előtt egy nappal elkezdett 3 napos orális kortikoszteroid előkezeléssel, pl. napi 16 mg (pl. naponta kétszer 8 mg) dexametazonnal - amennyiben nincs ellenjavallata - a folyadékretenció incidenciája és súlyossága, valamint a túlérzékenységi reakciók súlyossága is mérsékelhető. Prostatata carcinoma kezelésekor a premedikáció 8 mg orális dexametazon 12 órával, 3 órával és 1 órával a docetaxel infúzió előtt (lásd 4.2 pont).

### Hematológia

A docetaxel leggyakoribb mellékhatása a neutropenia. A neutrophil granulocytaszám átlagosan a 7. napon éri el a mélypontot, de ez az időszak rövidebb is lehet az erőteljesen előkezelt betegek esetén. A docetaxel terápiában részesülő valamennyi betegnél gyakran kell a vérképet ellenőrizni. A betegek docetaxel-kezelését akkor lehet újból elkezdni, ha a neutrophil granulocytaszám legalább az  $1500 \text{ sejt/mm}^3$ -es szintre visszatér (lásd 4.2 pont).

A docetaxel-kezelés során jelentkező súlyos neutropenia ( $< 500 \text{ sejt/mm}^3$ , hét vagy több napig) esetén a következő kezelések alkalmával az adag csökkentése, illetve megfelelő tüneti terápia javasolt (lásd 4.2 pont).

Azoknál a betegeknél, akiket ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxellel kezeltek (TCF) a lázas neutropenia és a neutropeniás fertőzés kisebb arányban fordult elő, ha profilaktikus G-CSF-kezelésben részesültek. A szövődményes neutropenia (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés) kockázatának csökkentése érdekében, a TCF-fel kezelt betegeket profilaktikus G-CSF-kezelésben kell részesíteni. Szigorú ellenőrzés szükséges a TCF-fel kezelt betegeknél. (lásd 4.2 és 4.8 pont)

Doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinációban alkalmazott docetaxellel (TAC) kezelt betegeknél ritkábban következett be lázas neutropenia és/vagy neutropeniás fertőzés, ha primer G-CSF profilaxisban részesültek. A szövődményes neutropenia (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés) kockázatának csökkentése érdekében mérlegelni kell a primer G-CSF profilaxist azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinómájuk miatt TAC adjuváns kezelésben részesülnek. A TAC terápiában részesülő betegeket gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.2 és 4.8 pont).

### Túlérzékenységi reakciók

A betegeket - különösen az első és a második infúzió alatt - a túlérzékenységi reakciók miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani. A docetaxel infúzió megkezdése után néhány percen belül túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, ezért a vérnyomásesés és a hörgőgörcs kezelésére szolgáló



felszerelésnek elérhetőnek kell lennie. Túlérzékenységi reakciók bekövetkezésekor a kisebb elváltozások, mint a kipirulás vagy a helyi bőrreakciók, nem igénylik a kezelés megszakítását. A súlyos reakciók azonban - amilyen a súlyos vérnyomásesés, a hörgőgörcs vagy a generalizált kiütés, illetve erythema - azonnal szükségessé teszik a docetaxel-kezelés abbahagyását és a megfelelő kezelés alkalmazását. Azok a betegek, akikben súlyos túlérzékenységi reakció alakult ki, nem kaphatnak ismételt docetaxel-kezelést.

### Bőrreakciók

Megfigyelték a végtagok (a kezeken a tenyér, a lábakon a talp) helyi bőrpírját és vizenyőjét, amit hámlás követett. Súlyos tünetekről, mint hámlással kísért kiütésekről is beszámoltak, amelyek a docetaxel-kezelés megszakításához vagy elhagyásához vezettek (lásd 4.2 pont).

### Folyadékretenció

A súlyos folyadékretencióban (pleuralis, ill. pericardialis folyadékgyülem, ascites) szenvedő betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

### Májkárosodásban szenvedő betegek

Azokban a  $100 \text{ mg/m}^2$  docetaxel monoterápiában részesülő betegeknél, akiknél a szérumszintenzamináz (ALT és/vagy AST) szintek magasabbak, mint a normálérték felső határának 1,5-szerese, az alkalikus foszfatázszint pedig meghaladja a normálérték felső határának 2,5-szeresét, fokozott a súlyos mellékhatások, mint a fatális toxicitás, ezen belül a végzetessé váló szepszis és gastrointesztinális vérzés, továbbá a lázas neutropenia, fertőzések, thrombocytopenia, stomatitis és asthenia kialakulásának a kockázata. Ezért azoknál a betegeknél, akiknél a májfunkciós próbák emelkedett értéket mutattak, a javasolt docetaxel adag  $75 \text{ mg/m}^2$  és meg kell határozni a májfunkciós próbák értékeit az induláskor és minden egyes kezelési ciklus előtt (lásd 4.2 pont). Azon betegek számára, akiknél a szérumbilirubinszint meghaladja a normál érték felső határát, és/vagy az ALT és AST értéke nagyobb a normál érték felső határának 3,5-szeresénél, és az alkalikus foszfatázszint a normál érték felső határának 6-szorosa fölé emelkedik, nem javasolható az adag csökkentése - esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

A gyomor adenocarcinómában szenvedő betegek kombinált ciszplatin és 5-fluorouracil kezelésénél a döntő klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél az ALT és/vagy az AST szintje a normálérték felső határának 1,5-szeresénél nagyobb volt, összefüggésben a normálértéknél felső határának 2,5-szeresénél magasabb alkalikus foszfatáz szinttel és a normálérték felső határát meghaladó bilirubinszinttel. Ezeknél a betegeknél nem javasolható az adag csökkentése, esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

Májkárosodásban szenvedő, más indikációban alkalmazott kombinációs docetaxel-kezelésben részesülő betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

### Vesekárosodásban szenvedő betegek

Nincs rendelkezésre álló adat a docetaxel-kezelésben részesülő súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén.

### Idegrendszer

Súlyos perifériás neurotoxicitás kialakulása az adag csökkentését igényli (lásd 4.2 pont).

## Cardiotoxicitás

Azoknál a betegeknél, akik a docetaxelt trasztuzumabbal kombinálva, főleg antraciklin (doxorubicin vagy epirubicin)-tartalmú kemoterápiát követően kapták, szívelégtelenség kialakulását figyelték meg. Ez lehet közepes fokú, súlyos vagy halálos kimenetelű (lásd 4.8 pont).

Amennyiben a betegnél trasztuzumabbal kombinált docetaxel-kezelést terveznek, előzetesen cardialis állapotfelmérést kell végezni. A cardialis állapotot a kezelés során mindvégig monitorozni kell (pl. minden harmadik hónapban) elősegítve ezzel az esetlegesen kialakuló cardialis dysfunctio észlelését. További részleteket lásd a trasztuzumab alkalmazási előírásában.

## Egyéb

Férfiaknál és nőknél egyaránt a kezelés ideje alatt és befejezése után még legalább 6 hónapig gondoskodni kell a fogamzásgátlásról (lásd 4.6 pont).

### Az emlőcarcinoma adjuváns kezelésével kapcsolatos további figyelmeztetések

#### Szövődményes neutropenia

Azon betegeknél, akiknél szövődményes neutropenia lép fel (elhúzódó neutropenia, lázas neutropenia vagy fertőzés), G-CSF adása, valamint az adag csökkentése válhat szükségessé (lásd 4.2 pont).

#### Gyomor-bélrendszeri szövődmények

Neutropeniával vagy anélkül kialakuló korai hasi fájdalom, hasi érzékenység, láz ill. hasmenés súlyos gyomor-bélrendszeri toxicitás előjele lehet, melyet haladéktalanul kezelni kell.

#### Pangásos szívelégtelenség

A congestiv szívelégtelenség tüneteinek monitorozása a kezelés alatt és a follow up periódusban is szükséges.

#### Leukaemia

Doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben (TAC - Docefrez/antraciklin/ciklofoszfamid) részesülő betegeknél, a későn jelentkező myelodysplasia és a myeloid leukaemia kockázata hematológiai követést tesz szükségessé.

#### 4 vagy több pozitív nyirokcsomó

A 4 pozitív nyirokcsomó esetén alkalmazott TAC-kezelés előny/kockázat aránya az időközi elemzés során nem került meghatározásra (lásd 5.1 pont).

#### Idősek

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben részesülő 70 év feletti betegek esetén.

Egy háromhetente docetaxel-kezelésben részesülő, 333 beteggel folytatott prosztatata carcinoma vizsgálatban 209 beteg 65 éves vagy ennél idősebb volt, és 68 beteg volt 75 év felett. A háromhetente docetaxel-kezelésben részesülő betegek esetén a kezeléssel összefüggő körömelváltozások előfordulási aránya  $\geq 10\%$ -kal nagyobb a 65 éves vagy ennél idősebb betegeknél, mint a fiatalabbaknál. A kezeléssel összefüggő láz, hasmenés, étvágytalanság és a perifériás ödéma gyakorisága  $\geq 10\%$ -kal nagyobb a 75 éves vagy ennél idősebb betegeknél, mint a 65 évesnél fiatalabbaknál.

A gyomorrák vizsgálata során, 300 ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinált docetaxellel kezelt beteg közül (221 beteg a III. fázisú vizsgálatban és 79 beteg a II. fázis vizsgálatban), 74 beteg 65 éves vagy még idősebb és 4 beteg 75 éves vagy idősebb volt. Az idősebb betegeknél a fiatalabb betegekkal összehasonlítva nagyobb volt a súlyos nemkívánatos események előfordulása. A következő nemkívánatos események (minden fokozat): letargia, stomatitis, neutropeniás fertőzés előfordulási aránya  $\geq 10\%$  volt a 65 éves vagy idősebb betegeknél a fiatalabb betegekkal összehasonlítva. TCF-vel kezelt idős betegeket szigorúan ellenőrizni kell.

## Etanol

Ez a gyógyszerkészítmény kis mennyiségben (adagonként kevesebb, mint 100 mg) etanolt (alkoholt) tartalmaz.

## 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a docetaxel metabolizmusát olyan vegyületek egyidejű alkalmazása módosíthatja, amelyek a citokróm P450-3A-t serkentik, gátolják, vagy általa metabolizálódnak (és ezáltal kompetitíven gátolhatják az enzimet), mint a ciklosporin, terfenadin, ketokonazol, eritromicin és troleandomicin. Ezért az ilyen gyógyszereket szedő betegek kezelésekor a jelentős kölcsönhatás lehetősége miatt óvatosságra van szükség.

A docetaxel nagymértékben (95% felett) kötődik a fehérjékhez. Bár a docetaxelnek az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerkészítményekkel lehetséges *in vivo* interakciójára vonatkozóan nem végeztek szabályszerű vizsgálatokat; a fehérjéhez szorosan kötődő szerekkel - mint az eritromicin, difénhidramin, propranolol, propafenon, fenitoin, szalicilátok, szulfametoxazol és nátrium-valproát - meglévő *in vitro* kölcsönhatások nem befolyásolják a docetaxel fehérjekötődését. A docetaxel nincs hatással a digitoxin kötődésére.

A docetaxel, a doxorubicin és a ciklofoszfamid farmakokinetikáját együttes alkalmazásuk nem befolyásolta. Az egyetlen kontrollós vizsgálat korlátozott adatai a docetaxel és a karboplatin közötti kölcsönhatásra utalnak. Docetaxellel kombinációban a karboplatin clearance mintegy 50%-kal magasabb volt a karboplatin monoterápiában mért értéknél.

A docetaxel farmakokinetikáját prednizon mellett metasztatikus prosztatákban szenvedő betegekben vizsgálták. A docetaxelt a CYP3A4 metabolizálja és a prednizon a CYP3A4 ismert induktora. A prednizon nem befolyásolta statisztikailag jelentős mértékben a docetaxel farmakokinetikáját.

A docetaxel óvatosan adható azoknak a betegeknek, akik egyidejűleg potens CYP3A4 inhibitor is kapnak (pl. proteázgátlót, mint a ritonavir, azol-típusú gombaellenes szert, mint a ketokonazol vagy itrakonazol). Egy, ketokonazol és docetaxelt szedő betegeken végzett gyógyszerinterakciós vizsgálat azt mutatta, hogy a ketokonazol felére csökkentette a docetaxel-clearance-t, valószínűleg azért, mert a docetaxel metabolizmusának fő (egyetlen) útja CYP3A4 enzimet igényel. Csökkent docetaxel-tolerancia jelentkezhet, még alacsonyabb adagok esetén is.

## 4.6 Terhesség és szoptatás

A docetaxel terhes nőkben történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre információ. Kimutatták, hogy a docetaxel nyulakban és patkányokban embriotoxikus és foetotoxikus, továbbá a patkányokban csökkenti a termékenységet. Más citotoxikus gyógyszerekhez hasonlóan magzati ártalmat okozhat, ha terhes nőkben alkalmazzák. Ezért a docetaxelt nem szabad alkalmazni a terhesség alatt, kivéve, ha egyértelműen indokolt.

### Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás:

A docetaxel-kezelésben részesülő, fogamzóképes korban levő nőknek azt kell tanácsolni, hogy óvakodjanak a teherbe eséstől, ha pedig az mégis bekövetkezne, akkor azonnal értesítsék a kezelőorvosukat.

A kezelés alatt hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.

A klinikai vizsgálatokban a docetaxel genotoxicitást mutatott és módosíthatja a fogamzóképeséget (lásd 5.3 pont).

Ezért a docetaxellel kezelt férfiakat fel kell világosítani arról, hogy a kezelés alatt és a kezelés után még 6 hónapig ne ejtsék teherbe partnerüket, illetve a kezelés előtt kérjenek tanácsot a hímvarsejtek konzerválásával kapcsolatban.

### Szoptatás:

A docetaxel lipofil anyag, de nem ismert, hogy kiválasztódik-e az anyatejbe.

A csecsemőkben jelentkező mellékhatások lehetősége miatt ezért a docetaxel-kezelés idejére a szoptatást abba kell hagyni.

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Lehetséges vagy valószínű Docefrez alkalmazással összefüggésbe hozható nemkívánatos hatásokra vonatkozó információk, az alábbi kezelési adatokból származnak:

- 1312 beteg 100 mg/m<sup>2</sup>, 121 beteg pedig 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelt kapott monoterápiában.
- 258 doxorubicinnel kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 406 ciszplatinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 92 trasztuzumabbal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 255 kapecitabinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 322 prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események fel vannak tüntetve). 1276 (744 a TAX 316 vizsgálatban és 532 a GEICAM 9805 vizsgálatban) doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 300 gyomor adenocarcinómában szenvedő (III. fázisú vizsgálatban 221 beteg és II. fázisú vizsgálatban 79 beteg) ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 174 és 251 fej és nyaki carcinómában szenvedő, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).

Ezeket a reakciókat az NCI Egységes Toxicitási Kritériumainak (3-as fokozat = G3, 3-4-es fokozat = G3/4, 4-es fokozat = G4), továbbá a COSTART és a MedDRA terminológiának megfelelően írták le. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A kizárólag docetaxelre vonatkozó, leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: neutropenia (mely reverzibilis volt és nem kumulatív; a mélypontot átlagosan 7 nap alatt érte el és a súlyos neutropenia ( $< 500$  sejt/mm<sup>3</sup>) átlagos időtartama 7 nap volt), anaemia, alopecia, hányinger, hányás, stomatitis, hasmenés és gyengeség. A nemkívánatos események súlyossága fokozódhat, ha a docetaxelt más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

Trasztuzumabbal történő kombinációra vonatkozóan, a  $\geq 10\%$ -ban előforduló nemkívánatos események (minden súlyossági fokban) vannak feltüntetve. Összehasonlítva a trasztuzumabbal kombinált kezelési karral a docetaxel monoterápiás kezelési karral, emelkedett a súlyos nemkívánatos események (40% ill. 31%), valamint a 4-es fokozatú (34% ill. 23%) nemkívánatos események előfordulási gyakorisága.

Kapecitabinnal kombinált kezelés esetén, a leggyakoribb, összefüggő nemkívánatos események ( $\geq 5\%$ ), melyeket egy antraciklin kezelésre nem reagáló, emlőrákban szenvedő betegekkel folytatott III. fázisú vizsgálatban jelentettek fel vannak tüntetve (lásd a kapecitabin alkalmazási előírását).

Az alábbi nemkívánatos gyógyszerhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

## Immunrendszeri betegségek és tünetek

Túlérzékenységi reakciók általában percekkel a docetaxel infúzió megkezdését követően fordultak elő, melyek súlyossága általában enyhe vagy közepes fokú volt. A leggyakrabban tapasztalt tünetek a következők voltak: kipirulás, kiütések viszketéssel vagy anélkül, mellkasi nyomásérzése, hátfájás, nehézlégzés, valamint láz vagy hidegrázás. A súlyos reakciókat vérnyomásesés és/vagy hörgőgörcs vagy generalizált kiütés, illetve erythema jellemezte (lásd 4.4 pont).

## Idegrendszeri betegségek és tünetek

Súlyos perifériás neurotoxicitás kialakulása esetén a dózist csökkenteni kell. (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az enyhétől közepes fokúig terjedő sensoros tünetekre a paraesthesia, dysaesthesia vagy az égő fájdalom jellemző. A motoros jellegű neurológiai tüneteket főleg a gyengeség jellemzi.

## A bőr és a bőralatti szövet betegsége és tünetei

Reverzibilis bőrjelenségeket figyeltek meg, amelyek fokozata általában az enyhétől a közepes fokúig terjedt. A gyakran viszketéssel járó kiütések általában a lábon és a kézen ( beleértve a súlyos kéz-láb szindrómát is), valamint a karon, az arcon és a mellkason jelentek meg. A bőrkiütések általában a docetaxel infúziót követő 1 héten belül jelentek meg. Ritkábban számoltak be súlyos tünetekről, mint a hámlással kísért bőrkiütések, amelyek ritkán a docetaxel-kezelés szüneteltetéséhez vagy elhagyásához vezettek (lásd 4.2 és 4.4 pont). A súlyos köröm-rendellenességeket hypo- vagy hyperpigmentatio és néha fájdalom és onycholysis jellemezi.

## Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Az infúzió beadási helyén kialakult elváltozások általában enyhék voltak, hyperpigmentatio, gyulladás, bőrpír vagy bőrszárazság, phlebitis vagy extravasatio és véna körüli duzzanat fordult elő. Folyadékretenciót, beleértve olyan eseményeket, mint perifériás ödéma, ritkábban pleuralis vagy pericardialis folyadékgyülem, ascites és testtömeg-gyarapodás - jelentettek. A perifériás ödéma rendszerint az alsó végtagokon kezdődik, és 3 kilogrammos vagy azt meghaladó súlygyarapodás után válhat generalizálttá. A folyadékretenciót az előfordulás és a súlyosság szempontjából kumulatív (lásd 4.4 pont).

## Docefrez 100 mg/m<sup>2</sup> monoterápia

<b>Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint</b>	<b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>	<b>Gyakori mellékhatások</b>	<b>Nem gyakori mellékhatások</b>
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 5,7%; beleértve a szepszist és a tüdőgyulladást is, halálos kimenetelű 1,7%)	Fertőzés G4 neutropeniával (G3/4: 4,6%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 76,4%); Anaemia (G3/4: 8,9%); Lázás neutropenia	Thrombocytopenia (G4: 0,2%)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 5,3%)		

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	perifériás szenzoros neuropathia (G3: 4,1%); perifériás motoros neuropathia (G3/4: 4%); ízérzés zavara (súlyos: 0,07%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,7%)	Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia; Hypertonia; Haemorrhagia	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe (súlyos: 2,7%)		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis (G3/4: 5,3%); Hasmenés (G3/4: 4%); Hányinger (G3/4: 4%); Hányás (G3/4: 3%)	Székrekedés (súlyos: 0,2%); Hasi fájdalom (súlyos: 1%); Gastrointestinalis vérzés (súlyos : 0,3%)	Oesophagitis (súlyos: 0,4%)
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; Bőrreakció (G3/4: 5,9%); Körömrendellenességek (súlyos: 2,6%)		
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (súlyos: 1,4%)	Arthralgia	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Folyadékretenció (súlyos: 6,5%); Asthenia (súlyos: 11,2%); Fájdalom	A beadást követő helyi reakciók; Nem cardialis mellkasi fájdalom (súlyos: 0,4%)	
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		G3/4 bilirubinszint emelkedése (<5%); G3/4 alkalikus foszfatázszt szint emelkedése (<4%); G3/4 AST-szint emelkedése (<3%); G3/4 ALT-szint emelkedése (<2%)	

### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: vérzéses epizódok 3/4 fokozatú thrombocytopeniával

### Idegrendszeri betegségek és tünetek

100 mg/m<sup>2</sup> docetaxel-kezelést követően a neurotoxikus mellékhatások a betegek 35,3%-ában reverzibilisek voltak. A történések 3 hónapon belül spontán reverzibilisnek bizonyultak.

### A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon ritka: egy esetben fordult elő nem reverzibilis alopecia a vizsgálat végén. A bőrelváltozások 73%-a 21 napon belül reverzibilis volt.

### Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A kezelés abbahagyásáig adott kumulatív dózis középértéke több mint 1000 mg/m<sup>2</sup>, a folyadékretenció reverzibilissé válásáig eltelt idő középértéke pedig 16,4 hét (0-42 hét) volt. A közepes fokú és a súlyos fokú retenció kezdete a premedikációban részesült betegekben későbbre tolódik (a kumulatív dózis középértéke: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) a premedikáció nélküli beteghez viszonyítva (a kumulatív dózis középértéke: 489,7 mg/m<sup>2</sup>), bár egyes betegekben a kezelés elején is jelentették.

### Docefrez 75 mg/m<sup>2</sup> monoterápia

<b>Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint</b>	<b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>	<b>Gyakori mellékhatások</b>
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzések (G3/4: 5%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 54,2%); Anaemia (G3/4: 10,8%); Thrombocytopenia (G4: 1,7%)	Lázás neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (nem súlyos)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 0,8%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 2,5%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (nem súlyos)
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 3,3%); Stomatitis (G3/4: 1,7%); Hányás (G3/4: 0,8%); Hasmenés (G3/4: 1,7%)	Székrekedés
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; Bőrreakció (G3/4: 0,8%)	Körömrendellenességek (súlyos: 0,8%)
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (súlyos: 12,4%); Folyadékretenció (súlyos: 0,8%); Fájdalom	
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		G3/4 emelkedett bilirubinszint (<2%)

Docefrez 75 mg/m<sup>2</sup> doxorubicinnel kombinációban

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzések (G3/4: 7,8%)		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 91,7%); Anaemia (G3/4: 9,4%); Lázás neutropenia; Thrombocytopenia (G4: 0,8%)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 1,2%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Anorexia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 0,4%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség; Arrhythmia (nem súlyos)	
Érbetegségek és tünetek			Hypotonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 5%); Stomatitis (G3/4: 7,8%); Hasmenés (G3/4: 6,2%); Hányás (G3/4: 5%); Székrekedés		
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; Köröm-rendellenességek (súlyos: 0,4%); Bőrreakció (nem súlyos)		
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (súlyos: 8,1%); Folyadékretenció (súlyos: 1,2%); Fájdalom	A beadást követő helyi reakciók	
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		G3/4 emelkedett bilirubinszint (<2,5%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése (<2,5%)	G3/4 emelkedett AST-szint (<1%); G3/4 ALT-szint emelkedése (<1%)



Docefrez 75 mg/m<sup>2</sup> ciszplatinnal kombinációban

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori nemkívánatos hatások
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Fertőzések (G3/4: 5,7%)		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 51,5%); Anaemia (G3/4: 6,9%); Thrombocytopenia (G4: 0,5%)	Lázás neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 2,5%)		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 3,7%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 2%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,7%)	Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia (G3/4: 0,7%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 9,6%); Hányás (G3/4: 7,6%); Hasmenés (G3/4: 6,4%); Stomatitis (G3/4: 2%)	Székrekedés	
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; Köröm-rendellenességek (súlyos: 0,7%); Bőrreakció (G3/4: 0,2%)		
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (súlyos: 0,5%)		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (súlyos: 9,9%); Folyadékretenció (súlyos: 0,7%); Láz (G3/4: 1,2%)	A beadást követő helyi reakciók; Fájdalom	
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		G3/4 bilirubinszint emelkedése (2,1%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése (1,3%);	G3/4 AST szint emelkedése (0,5%); G3/4 ALT szint emelkedése (0,3%)

Docefrez 100 mg/m<sup>2</sup> trasztuzumabbal kombinációban

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 51,5%); Lázás neutropenia (beleértve a lázas neutropeniát antibiotikum alkalmazásával) vagy neutropeniás szepszist	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Paraesthesia; fejfájás; ízérzés zavara; hypoaesthesia	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés; kötőhártya-gyulladás	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek	Lymphoedema	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Epistaxis; pharyngolanryngealis fájdalom; nasopharyngitis; dyspnoe; köhögés; rhinorrhoea	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger; hasmenés; hányás; székrekedés; stomatitis; dyspepsia; hasi fájdalom	
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; erythema; kiütés; köröm-rendellenességek	
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia; arthralgia; végtagfájdalom; csontfájdalom; hátfájás	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia; perifériás ödéma; pyrexia; kimerültség; nyálkahártya gyulladás; fájdalom; influenzaszerű tünetek; mellkasi fájdalom; hidegrázás	Letargia
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	Súlygyarapodás	

*Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*

Manifeszt szívelégtelenségről számoltak be a docetaxelt trasztuzumabbal együtt kapó betegek 2,2%-ánál, míg ugyanez a docetaxelt egymagában kapó betegekben 0%-ban fordult elő. A docetaxelt trasztuzumabbal kombináló karon a betegek 64%-a kapott előzetes antraciklin adjuváns kezelést szemben a docetaxelt egymagában alkalmazó csoport 55%-ával.

*Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*

Trasztuzumabot és docetaxelt kapó betegekben a hematológiai toxicitás előfordulása magasabb volt, mint a docetaxel önmagában történő alkalmazása során (32% 3/4 fokozatú neutropenia ill. 22%, a NCI-CTC kritériumok alkalmazásával). Megjegyzendő, hogy ez az adat valószínűleg alulértékelt, mivel a docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> dózisú monoterápiában közismerten a betegek 97%-ánál okoz neutropeniát, 76%-ánál a legalacsonyabb vérszámok alapján ez 4-es fokozatú. A lázas neutropenia/neutropeniával járó szepszis előfordulása szintén emelkedett a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknél (23% a docetaxel önmagában történő alkalmazásakor észlelt 17%-kal szemben).

Docefrez 75 mg/m<sup>2</sup> kapecitabinnal kombinációban

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Oralis candidiasis (G3/4: <1%)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 63%); Anaemia (G3/4: 10%)	Thrombocytopenia (G3/4: 3%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 1%); Csökkent étvágy	Dehydratio (G3/4: 2%)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Izérés zavara (G3/4: <1%); Paraesthesia (G3/4: <1%)	Szédülés; Fejfájás (G3/4: <1%); Perifériás neuropathia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Pharyngolaryngealis fájdalom (G3/4: 2%)	Dyspnoe (G3/4: 1%); Köhögés (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4: <1%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis (G3/4: 18%); Hasmenés (G3/4: 14%); Hányinger (G3/4: 6%); Hányás (G3/4: 4%); Székrekedés (G3/4: 1%); Hasi fájdalom (G3/4: 2%); Dyspepsia	Felső hasi fájdalom;  szájszárazság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kéz-láb szindróma (G3/4:24%); Alopecia (G3/4: 6%); Köröm-rendellenességek (G3/4: 2%)	Dermatitis; Erythemás kiütések (G3/4:<1%); Körömszínváltozás (6%); Onycholysis (G3/4: 1%)
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (G3/4: 2%); Arthralgia (G3/4: 1%)	Végtagfájdalom (G3/4: <1%); Hátfájás (G3/4: 1%)
Altalános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (G3/4: 3%); Pyrexia (G3/4: 1%); Kimerültség/gyengeség (G3/4: 5%); Perifériás ödéma (G3/4: 1%)	Letargia; Fájdalom
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		Súlycsökkenés; G3/4 emelkedett bilirubinszint (9%)

Docefrez 75 mg/m<sup>2</sup> prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (G3/4: 3,3%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 32%); Anaemia (G3/4: 4,9%)	Thrombocytopenia (G3/4: 0,6%); Lázás neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)	

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%); Ízérzés zavara (G3/4: 0%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés (G3/4: 0,6%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Csökkent balkamra funkció (G3/4: 0,3%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspnoe (G3/4: 0,6%); Köhögés (G3/4: 0%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 2,4%); Hasmenés (G3/4: 1,2%); Stomatitis/pharyngitis (G3/4: 0,9%); Hányás (G3/4: 1,2%)	
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 6%); Köröm-rendellenességek (nem súlyos)	Bőrkiütés hámlással (G3/4:0,3%)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Arthralgia (G3/4: 0,3%); Myalgia (G3/4: 0,3%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Kimerültség (G3/4: 3,9%); Folyadékretenció (súlyos: 0,6%)	

Doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dóziszú docetaxel adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél – összevont adatok.

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzés (G3/4: 2,4 %); Neutropeniás fertőzés (G3/4: 2,7%)		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Thrombocytopenia (G3/4: 1,6%); Lázás neutropenia (G3/4: NA)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Ízérzés zavara (G3/4: 0,6%); Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 0,1%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%);	Ájulás (G3/4: 0%); Neurotoxicitás (G3/4: 0%); Aluszékonyság (G3/4: 0%)

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Kötőhártyagyulladás (G3/4): <0,1%)	Fokozott könnytermelés (G3/4: 0,1%);	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,2%);	
Érbetegségek és tünetek	Hőhullámok (G3/4: 0,5%)	Hypotonia (G3/4: 0%) Phlebitis (G3/4: 0%)	Lymphoedema (G3/4: 0%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés (G3/4: 0%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 5,0%); Stomatitis (G3/4: 6,0%); Hányás (G3/4: 4,2%); Hasmenés (G3/4: 3,4%); Székrekedés (G3/4: 0,5%)	Hasi fájdalom (G3/4: 0,4%)	
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: <0,1%); Bőr rendellenességek (G3/4: 0,6%); Köröm rendellenességek (G3/4: 0,4%)		
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (G3/4: 0,7%); Arthralgia (G3/4: 0,2%)		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Amenorrhoea (G3/4: NA)		
Altalános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (G3/4: 10,0%); Láz (G3/4: NA%); Perifériás oedema (G3/4: 0,2%)		
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		Súlygyarapodás (G3/4: 0%); Súlycsökkenés (G3/4: 0,2%)	

#### Idegrendszeri betegségek és tünetek

A kemoterápia végén észlelt 83 perifériás szenzoros neuropathiás esetből 12-nél már a követési periódus alatt megjelent a perifériás szenzoros neuropathia.

#### Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

A követési periódus során az 1276-ból 18 betegnél számoltak be pangásos szívelégtelenségről. A nyirokcsomó-pozitív (TAX 316) vizsgálatban minden terápiás csoportban meghalt egy beteg

szívelégtelenség miatt.

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

A kemoterápia végén észlelt 736 alopeciás esetből 25-nél az alopecia már a követési periódus alatt megjelent.

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

A kemoterápia végén észlelt 251 amenorrhoeás esetből 140-nél már a követési periódus alatt megfigyelhető volt az amenorrhea.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A TAX 316 vizsgálatban a kemoterápia végén észlelt 112 perifériás oedémás esetből 18-nál már a követési periódus alatt megjelent a perifériás oedema, míg a GEICAM 9805 vizsgálatban 4 esetben jelentkezett lymphoedema már a követési periódus során a kemoterápia végén észlelt 5 lymphoedémás esetből.

Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma

A GEICAM 9805 vizsgálatban a követési periódus 77. hónapjáig (medián időtartam) az 532, docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid-kezelésben részesült beteg közül 1 betegnél (0,2%) alakult ki akut leukaemia. A fluorouracil, doxorubicin és ciklofoszfamid terápiában részesülő betegeknek nem számoltak be akut leukaemia kialakulásáról. Nem diagnosztizáltak myelodysplasiás szindrómát egyik terápiás csoportban sem.

Neutropeniás szövödmények TAC-kezelésben részesült betegeknél primer C-CSF profilaxissal és anélkül (GEICAM 9805)

	<b>Primer G-CSF profilaxis nélkül (n = 111) n (%)</b>	<b>Primer G-CSF profilaxissal (n = 421) n (%)</b>
Neutropenia (4-es fokozat)	104 (93,7)	135 (32,1)
Lázás neutropenia	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropeniás fertőzés	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropeniás fertőzés (3-4-es fokozat)	2 (1,8)	5 (1,2)

Docefrez 75 mg/m<sup>2</sup> ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban gyomor adenocarcinómában

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Neutropeniás fertőzés; Fertőzés (G3/4: 11,7%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Thrombocytopenia (G3/4: 8,8%); Lázás neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 1,7%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 8,7%)	Szédülés (G3/4: 2,3%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 1,3%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés (G3/4: 0%)
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Halláskárosodás (G3/4: 0%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 1,0%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés (G3/4: 19,7%); Hányinger (G3/4: 16%); Stomatitis (G3/4: 23,7%); Hányás (G3/4: 14,3%)	Székrekedés (G3/4: 1%); Emésztőrendszeri fájdalom (G3/4: 1%); Oesophagitis/dysphagia/odynophagia (G3/4: 0,7%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4%);	Bőrkiütés viszketéssel (G3/4: 0,7%); Köröm-rendellenességek (G3/4: 0,7%); Hámlás (G3/4: 0%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 19%); Láz (G3/4: 2,3%); Folyadékretenció (súlyos/életveszélyes 1%)	

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek

Lázás neutropenia és neutropeniás fertőzés a betegek 17,2%-ánál illetve 13,5%-ánál fordultak elő, függetlenül az alkalmazott G-CSF-től. A betegek 19,3%-ánál alkalmazták a G-CSF-t másodlagos profilaxisként (a kezelési ciklusok 10,7%-ban). Lázás neutropenia és neutropeniás fertőzés a betegek 12,1%-ánál illetve 3,4%-ánál fordult elő, amikor a betegeknél profilaktikus G-CSF kezelést

alkalmaztak, és a betegek 15,6%-ánál illetve 12,9%-ánál fordult elő profilaktikus G-CSF kezelés nélkül (lásd 4.2 pont).

Docefrez 75 mg/m<sup>2</sup> ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban fej és nyaki carcinomában:

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzés (G3/4: 6,3%); Neutropeniás fertőzés		
Jóindulatú, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Daganatos fájdalom (G3/4: 0,6%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 76,3%); Anaemia (G3/4: 9,2%); Thrombocytopenia (G3/4: 5,2%)	Lázás neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (nem súlyos)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia/parosmia; Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 0,6%)	Szédülés	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés; Conjunctivitis	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Halláskárosodás	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Myocardialis ischaemia (G3/4: 1,7%)	Arrhythmia (G3/4: 0,6%)
Érbetegségek és tünetek		Vénás rendellenességek (G3/4: 0,6%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 0,6%); Stomatitis (G3/4: 4,0%); Hasmenés (G3/4: 2,9%); Hányás (G3/4: 0,6%)	Székrekedés; Oesophagitis/dysphagia/o dynophagia (G3/4: 0,6%); Hasi fájdalom; Dyspepsia; Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,6%)	
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 10,9%);	Viszkető bőrkiütés;  Száraz bőr;  Hámlás (G3/4: 0,6%)	
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia (G3/4: 0,6%)	



Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 3,4%); Láz (G3/4: 0,6%); Folyadékretenció; Oedema		
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		Súlygyarapodás	

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzés (G3/4: 3,6%)	Neutropeniás fertőzés	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Daganatos fájdalom (G3/4: 1,2%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anaemia (G3/4: 12,4%); Thrombocytopenia (G3/4: 4,0%); Lázás neutropenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia/parosmia (G3/4: 0,4%); Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%)	Szédülés (G3/4: 2,0%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés	Conjunctivitis
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Halláskárosodás (G3/4: 1,2%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 2,0%)	Myocardialis ischaemia
Érbetegségek és tünetek			Vénás rendellenességek

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 13,9%); Stomatitis (G3/4: 20,7%); Hányás (G3/4: 8,4%); Hasmenés (G3/4: 6,8%); Oesophagitis/dysphagia /odynophagia (G3/4: 12,0%); Székrekedés (G3/4: 0,4%)	Dyspepsia (G3/4: 0,8%); Gastrointestinalis fájdalom (G3/4: 1,2%); Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,4%)	
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4,0%); Viszkető bőrkiütés	Száraz bőr; Hámlás	
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia (G3/4: 0,4%)	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 4,0%); Láz (G3/4: 3,6%); Folyadékretenció (G3/4: 1,2%); Oedema (G3/4: 1,2%)		
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	Súlycsökkenés		Súlygyarapodás

#### A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

##### Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is):

Akut myeloid leukaemia és mylodysplasiás szindróma nagyon ritka eseteiről akkor számoltak be docetaxellel összefüggésben, amikor más kemoterápiás szerrel és/vagy sugárterápiával együtt alkalmazták.

##### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Csontvelő-szuppresszió és más hematológiai mellékhatásokat jelentettek. Gyakran szepszissel vagy több szervi elégtelenséggel összefüggésben fellépő disseminált intravasculáris coagulációt (DIC) jelentettek.

##### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Beszámoltak anaphylaxiás sokk egyes, néha fatális kimenetelű eseteiről.

##### Idegrendszeri betegségek és tünetek

Docetaxel alkalmazása során ritkán görcsöket és átmeneti eszméletvesztést is megfigyeltek. Ezek a reakciók néha a gyógyszer infúziója során jelentkeznek.

##### Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nagyon ritka esetben, jellegzetesen a gyógyszer infúziós beadása alatt és az allergiás reakciókkal összefüggésben fellépő átmeneti látászavarokat (villanások, fényfelvillanások, látótérkiesés) jelentettek. Ezek a panaszok az infúzió befejezése után reverzibilisek voltak. Ritkán jelentettek fokozott könnyezést conjunctivitisszel együtt vagy anélkül, valamint fokozott könnyezéssel járó könnycsatorna elzáródást.

#### A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Beszámoltak ototoxicitás, halláscsökkenés és/vagy halláscsökkenés ritka eseteiről.

#### Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Myocardialis infarctus ritka eseteit jelentették.

#### Érbetegségek és tünetek

Ritkán vénás thromboemboliás esetek előfordulásáról számoltak be.

#### Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Ritkán akut respiratoricus distress szindrómát, interstitialis pneumoniát és pulmonalis fibrosist jelentettek. Sugárkezelés okozta pneumonitis ritka eseteit jelentették azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg sugárkezelést is kaptak.

#### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gastrointestinalis események következtében jelentkező dehydratio, gastrointestinalis perforatio, ischaemiás colitis, colitis és neutropeniás enterocolitis ritka előfordulását jelentették. Ileus és bélelzáródás ritka eseteit jelentették.

#### Máj- és epebetegségek illetve tünetek

A májgyulladás nagyon ritka eseteit jelentették, mely néha halálos kimenetelű volt, kiváltképp a már előzetesen fennálló májbetegségben szenvedő betegeknél.

#### A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Lupus erythematosus bőr manifesztációja és hólyagos bőrkiütések, mint erythema multiforme, Stevens-Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis nagyon ritkán előfordultak docetaxel alkalmazása során. Egyes esetekben ezek kialakulását valószínűleg más kísérő faktorok váltották ki. Docetaxel kezelés során beszámoltak scleroderma-szerű elváltozásokról is, melyeket általában perifériás lymphoedema előz meg.

#### Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A korábban besugárzott területeken ritkán jelentkezhet postirradiációs elváltozás. A folyadékretenciót nem kísérték akut oliguriás vagy hypotoniás epizódok. Dehydratiót, illetve pulmonális ödémát ritkán jelentettek.

### **4.9 Túladagolás**

Néhány esetben beszámoltak túladagolásról. A docetaxel túladagolásnak nincs ismert antidotuma. Túladagolás esetén a beteget specializált részlegen kell elhelyezni, és az életfunkciókat szorosan ellenőrizni kell. Túladagolás esetén a mellékhatások súlyosbodása várható. A túladagolás várható elsődleges szövődményei a csontvelő-szuppresszió, perifériás neurotoxicitás és a mucositis lehetnek. A túladagolás felismerését követően a betegnek azonnal G-CSF-kezelést kell kapnia. Egyéb tüneti kezelés szükség szerint alkalmazandó.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Taxánok, ATC kód: L01CD 02

#### Preklinikai adatok

A docetaxel daganatellenes szer. Hatását azáltal fejt ki, hogy elősegíti a tubulin stabil mikrotubulusokká történő felépülését és gátolja a mikrotubulin szétválását, mely a szabad tubulin mennyiségének jelentős csökkenéséhez vezet. A docetaxel mikrotubulusokhoz való kötődése nem befolyásolja a protofilamentumok számát.

*In vitro* kimutatták, hogy a docetaxel hatására felbomlik a vitalis mitotikus és interfázis sejtfunkciókhoz nélkülözhetetlen mikrotubularis hálózat.

A docetaxel *in vitro* citotoxikus hatásának bizonyult a különféle egér és emberi tumor sejtvonalakkal szemben, és a frissen kimetszett emberi daganatsejtek ellen a klónképző vizsgálatokban. A docetaxel magas koncentrációt ér el a sejtekben és ez a magas koncentráció hosszú időn át fennmarad. Ezenkívül a docetaxel aktívnek bizonyult számos, de nem mindegyik sejt soron a p-glikoprotein kifejeződésére, amelyet a multidrug rezisztencia gén kódol. *In vivo* a docetaxel széles skálájú daganatellenes hatással rendelkezik az előrehaladott egér és emberi transzplantált tumorokkal szemben.

## Klinikai adatok

### Emlőcarcinoma

*Docetaxel doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinációban: adjuváns terápia*

#### Operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinomás betegek (TAX 316)

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a docetaxel adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinómában és KPS (Karnofsky Performance Scale Index)  $\geq 80\%$  esetén 18-70 év közötti betegekben. A pozitív nyirokcsomók száma (1-3, 4+) alapján történő besorolást követően 1491 beteg került randomizálásra. Az egyik csoport 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin és 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelt (TAC csoport), míg a másik csoport 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin adását követően 500 mg/m<sup>2</sup> fluorouracilt és 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofoszfamidot kapott (FAC csoport). Mindkét kezelés háromhetente egy alkalommal történt 6 cikluson keresztül. A docetaxel egyórás infúzióban, a többi gyógyszer intravénás bolusban került beadásra az első napon. A G-CSF szekunder profilaxisként került alkalmazásra azon betegeknél, akiknél szövődményes neutropenia (lázás neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy infekció) lépett fel. A TAC vizsgálati csoportba került betegek antibiotikum profilaxisként napi kétszer 500 mg ciprofloxacint kaptak szájon át, 10 napon át minden ciklus 5. napjától kezdődően vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén és/vagy progeszteron receptor-pozitív betegek mindkét vizsgálati csoportban napi 20 mg tamoxifent kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 69%-ánál ill. a FAC kezelést kapók 72%-ánál a helyi irányelveknek megfelelően adjuváns sugárkezelést írtak elő a résztvevő intézményekben. Időközi elemzést végeztek 55 hónapos átlagos követéssel. A TAC vizsgálati csoportban szignifikánsan hosszabb betegségmentes túlélés volt kimutatható a FAC csoporthoz képest. 5 év elteltével a TAC-kezelésben részesülő betegekben az 5. évben a visszaesések száma csökkent a FAC-kezelésben részesülőkkel összehasonlítva (25% ill. 32%) ami 7%-os abszolút kockázatcsökkenésnek felel meg ( $p = 0,001$ ). Öt év elteltével a teljes túlélés szintén szignifikánsan magasabb volt TAC kezelés esetén a FAC kezelésben részesülőkkel összehasonlítva (87% ill. 81%), ami 6%-os abszolút halálozási kockázatcsökkenést jelent ( $p = 0,008$ ). A TAC kezelésben részesülő betegek alcsoportjai előzetesen meghatározott fő prognosztikai faktorok alapján kerültek elemzésre:

Beteg alcsoportok	Betegek száma	Betegségmentes túlélés			Teljes túlélés		
		Relatív hazard*	95% CI	p =	Relatív hazard*	95% CI	p =
<b>Poz. nyirokcsomók száma</b>							
Összes	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

\* az 1-nél kisebb relatív hazard a TAC kezelés hosszabb betegségmentes túléléssel és teljes túléléssel kapcsolatos összefüggésére utal a FAC kezeléssel összehasonlítva

Az időközi elemzés során nem sikerült igazolni a TAC kezelés előnyös hatását 4 vagy több pozitív nyirokcsomó megléte esetén (a populáció 37%-a). E hatás kevésbé hangsúlyos, mint az 1-3 pozitív nyirokcsomóval rendelkező betegekben. 4 vagy több pozitív nyirokcsomó esetén az előny/kockázat arány teljes egészében nem került még meghatározásra ebben az elemzési szakaszban.

Operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomás, kemoterápiára alkalmas betegek (GEICAM 9805)

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a Docetaxel adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinómában olyan betegek esetén, akik alkalmasak a kemoterápiára. Ezerhatvan, olyan beteget randomizáltak 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin és 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel (539 beteg a TAC-karon) vagy 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin adását követően 500 mg/m<sup>2</sup> fluorouracil és 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofoszfamid (521 beteg a FAC karon) adjuváns terápiájaként történő adására, akik operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinómában szenvednek, és akiknél az 1998-as St. Gallen kritériumok szerint (tumor méret > 2 cm és/vagy negatív ER és PR és/vagy magas szövettani/nuclear grade (grade 2-3) és/vagy <35 év) magas a relapszus kockázata. Mindkét kezelés háromhetente egy alkalommal történt, 6 cikluson keresztül. A Docetaxel egyórás infúzióban, a többi gyógyszer intravénás bolusban került beadásra az első napon, háromhetente. Primer profilaxisként G-CSF-kezelést rendeltek el a TAC-karon, miután 230 beteget randomizáltak. A 4-es fokozatú neutropenia, a lázas neutropenia és a neutropeniás fertőzés incidenciája csökkent azoknál a betegeknél, akik primer G-CSF profilaxisban részesültek (lásd 4.8 pont). A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogénés/ vagy progeszteron-receptor pozitív tumoros betegek mindkét vizsgálati karon napi 20 mg tamoxifent kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 57,3%-ánál, ill. a FAC-kezelésben részesülők 51,2%-ánál a részvevő intézmények helyi irányelveinek megfelelően adjuváns sugárkezelést alkalmaztak.

A követési periódus medián időtartama 77 hónap volt. A TAC-karon szignifikánsan hosszabb betegségmentes túlélés volt kimutatható, mint a FAC-karon. A TAC-kezelésben részesülő betegeknél 32%-kal csökkent a visszaesés kockázata a FAC-kezelésben részesülökhöz képest (relatív házárd = 0,68, 95%-os CI (0,49-0,93), p = 0,01). A teljes túlélés szintén szignifikánsan magasabb volt a TAC-karon, a halálozási kockázatnak a FAC-karon észlelthez viszonyított 24%-os csökkenésével (relatív házárd = 0,76; 95%-os CI (0,46-1,26), p = 0,29). Mindazonáltal teljes túlélés eloszlása nem különbözött szignifikánsan a két csoportban.

A TAC-kezelésben részesülő betegek alcsoportjai előzetesen meghatározott fő prognosztikai faktorok szerint kerültek elemzésre (lásd az alábbi táblázatot):

Alcsoportok elemzése-Adjuváns terápia nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomás betegekkel végzett vizsgálatban (beválogatás szerinti/„Intent-to-Treat” analízis)

Beteg alcsoportok	Betegek száma a TAC csoportban	Betégmentes túlélés	
		Relatív házárd*	95%-os CI
<b>Összesen</b>	539	0,68	0,49-0,93
<b>Életkor szerinti 1-es kategória</b>			
<50 év	260	0,67	0,43-1,05
≥50 év	279	0,67	0,43-1,05
<b>Életkor szerinti 2-es kategória</b>			
<35 év	42	0,31	0,11-0,89
≥35 év	497	0,73	0,52-1,01
<b>Hormonreceptor státusz</b>			
Negatív	195	0,7	0,45-1,1
Pozitív			

	344	0,62	0,4-0,97
<b>Tumor mérete</b>			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
<b>Szöveti grade</b>			
<b>Grade 1 (ide tartozik a meg nem határozott grade is)</b>	64	0,79	0,24-2,6
Grade 2	216	0,77	0,46-1,3
Grade 3	259	0,59	0,39-0,9
<b>Menopauza státusza</b>			
Premenopauza	285	0,64	0,40-1
Postmenopauza	254	0,72	0,47-1,12

\*az 1-nél kisebb relatív házárd (TAC/FAC) a TAC-kezelés hosszabb betegségmentes túléléssel kapcsolatos összefüggésére utal a FAC kezeléssel összehasonlítva.

Megtörtént a 2009-es St. Gallen-i kemoterápiás kritériumoknak megfelelő beteg-alcsoport betegségmentes túlélésének exploratív analízise – (ITT populáció), ami az alábbiakban kerül bemutatásra

	<b>TAC</b>	<b>FAC</b>	<b>Relatív házárd* (TAC/FAC)</b>	
<b>Alcsoportok</b>	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	<b>p-érték</b>
Megfelelnek a kemoterápia relatív indikációinak				
Nem	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Igen	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin és ciklofoszfamid

CI = konfidencia intervallum, ER = ösztrogén-receptor

PR = progeszteron-receptor

aER/PR-negatív vagy Grade 3 vagy >5 cm-es tumorméret

A relatív házárd becslésekor a Cox-féle arányos házárd modellt alkalmazták a kezelési csoporttal, mint faktorról.

#### Docefrez monoterápia

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkiláló anyagra nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő beteget vizsgáltak, akik 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxelt kaptak háromhetente egyszer.

Az alkiláló anyagra nem reagáló betegeknél a docetaxelt doxorubicinnal hasonlították össze (75 mg/m<sup>2</sup> háromhetenként). Anélkül, hogy befolyásolta volna a teljes túlélést (docetaxel 15 hónap, doxorubicin 14 hónap, p = 0,38) vagy a progresszióig eltelt időt (docetaxel 27 hét, doxorubicin 23 hét, p = 0,54), a docetaxel hatására nőtt a válaszarány (52% szemben a 37%-kal, p = 0,01), és csökkent a válasz kialakulásáig eltelt idő (12 hét szemben a 23 héttel, p = 0,007). Három docetaxellel kezelt beteg (2%) hagyta abba a kezelést folyadékretenció miatt, a doxorubicinnal kezelték közül 15 beteg (9%) szakította meg a kezelést cardialis toxicitás miatt (három esetben fatális pangásos szívelégtelenség következett be).

Antraciklinre nem reagáló betegeknél a docetaxel mitomicin-C és vinblasztin kombinációjával hasonlították össze (12 mg/m<sup>2</sup> hat hetente és 6 mg/m<sup>2</sup> háromhetente). A docetaxel hatására nőtt a válaszarány (33% szemben a 12%-kal, p < 0,0001), és a progresszióig eltelt idő (11 hétről 19 hétre, p = 0,0004), valamint az teljes túlélés (9 hónapról 11 hónapra, p = 0,01).

A két III. fázisú vizsgálat során a docetaxel biztonságossági profilja a II. fázisú vizsgálatok során észlelttel megegyezett (lásd 4.8 pont).

Egy nyílt, multicentrikus, randomizált III. fázisú vizsgálatban a docetaxel monoterápiát és a paklitaxel terápiát hasonlították össze előrehaladott emlőcarcinomás betegeknél, akiknek korábban antraciklin kezelésben kellett volna részesülniük. A 449 randomizált beteg egyik csoportja docetaxelt kapott monoterápiaként, 100 mg/m<sup>2</sup> adagban és egyórás infúzióban alkalmazva, a másik csoport paklitaxel-kezelést kapott 175 mg/m<sup>2</sup> adagban, háromórás infúzió formájában. Mindkét kezelési sémát háromhetente alkalmazták.

Anélkül, hogy a vizsgálat elsődleges végpontját befolyásolta volna - összesített válaszarány (32% vs 25%, p = 0,10) - a docetaxel meghosszabbította a progresszióig eltelt középidejét (24,6 hét vs. 15,6 hét, p < 0,01), valamint a túlélés középidejét (15,3 hónap vs. 12,7 hónap, p = 0,03). A docetaxel monoterápiás csoportban (55,4%), több 3-as és 4-es fokozatú mellékhatást észleltek, mint a paklitaxel csoportban (23,0%).

#### Docefrez doxorubicinnel kombinációban

Egy nagy, randomizált, III. fázisú vizsgálatot végeztek 429, korábban nem kezelt, metasztatikus betegségben szenvedő betegnél, akiknél a doxorubicint (50 mg/m<sup>2</sup>) docetaxellel (75 mg/m<sup>2</sup>) (AT kar), illetve a doxorubicint (60 mg/m<sup>2</sup>) ciklofoszfamiddal (600 mg/m<sup>2</sup>) (AC kar) kombinálták. Mindkét kombinációt háromhetente, a kezelési ciklus első napján adták.

- A progresszióig eltelt idő szignifikánsan hosszabb volt az AT-karon, mint az AC-karon, p = 0,0138. A progresszióig eltelt középidej 37,3 hét volt az AT-karon (95% CI: 33,4-42,1), és 31,9 hét az AC-karon (95% CI: 27,4-36,0).
- Az átlagos válaszarány szignifikánsan magasabb volt az AT-karon, mint az AC-karon, p = 0,009. Az átlagos válaszarány 59,3% volt az AT-karon (95% CI: 52,8-65,9), és 46,5% az AC-karon (95% CI: 39,8-53,2).

Ebben a vizsgálatban az AT-karon súlyos neutropenia (90,0% vs. 68,6%), lázas neutropenia (33,3% vs. 10%), fertőzés (8% vs. 2,4%), hasmenés (7,5% vs. 1,4%), gyengeség (8,5% vs. 2,4%) és fájdalom (2,8% vs. 0%) incidenciája nagyobb volt, mint az AC-karon. Másrészt, az AC-karon a súlyos anaemia incidenciája nagyobb volt (15,8% vs. 8,5%), mint az AT-karon, és a súlyos cardialis toxicitás incidenciája is nagyobb volt: pangásos szívelégtelenség (3,8% vs. 2,8%), bal kamra ejekciós frakció (LVEF) 20%-nál nagyobb abszolút csökkenése (13,1% vs. 6,1%), LVEF 30%-nál nagyobb abszolút csökkenése (6,2% vs. 1,1%). Toxikus halálest az AT-karon egy betegnél (pangásos szívelégtelenség), az AC-karon 4 betegnél történt (1 betegnél szepszisz miatt, 3 betegnél pangásos szívelégtelenség miatt).

Az European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) kérdőív segítségével vizsgált életminőség mindkét karban összehasonlítható és stabil volt a kezelés alatt és a követés során is.

#### Docefrez trastuzumabbal kombinációban

A docetaxel trastuzumabbal kombinációban történő alkalmazását olyan metasztatikus emlőcarcinomás betegeknél vizsgálták, akiknél a daganat HER2 overexpressziót mutatott és akik előzetesen még nem részesültek metasztatikus betegség elleni kemoterápiás kezelésben. 186 beteg randomizálása történt trastuzumabbal vagy anélkül adott docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) kezelésre; a betegek 60%-a részesült előzetes antraciklin alapú adjuváns kemoterápiában. A trastuzumab docetaxellel együtt történő alkalmazása attól függetlenül hatékony volt, hogy a betegek előzetesen kaptak-e adjuváns antraciklint vagy nem. A HER2 pozitivitás meghatározására alkalmazott elsődleges módszer a szóban forgó vizsgálatban az immunhisztokémia volt (IHC). A betegek kisebb részében fluoreszcens in-situ hibridizációt végeztek (FISH). A vizsgálatban a betegek 87%-a bizonyult az IHC alapján 3+

betegségben szenvedőnek és a beválasztott betegek 95%-a volt IHC 3+ és/vagy FISH pozitív. A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összesítve:

Paraméter	docetaxel és trasztuzumab <sup>1</sup> n = 92	docetaxel <sup>1</sup> n = 94
Reagálási arány a kezelésre (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
A reagálás átlagos időtartama (hónap) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Medián TTP (hónap) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
A túlélés középideje (hónap) (95% CI)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-nm)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

TTP=a progresszióig eltelt idő; "nm": nem megítélhető vagy még nem következett be

<sup>1</sup>teljes analízis csoport (intent-to-treat)

<sup>2</sup>Becsült túlélés középideje

#### Docetaxel kapecitabinnal kombinációban

Egy multicentrikus, randomizált, kontrolllos, III. fázisú klinikai vizsgálat adatai támasztják alá a docetaxel kapecitabinnal történő kombinált alkalmazását lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésében előzetes antraciklint tartalmazó citotoxikus kemoterápia sikertelenségét követően. Ebben a vizsgálatban 255 beteget randomizáltak véletlenszerűen a docetaxellel (75 mg/m<sup>2</sup> egyórás infúzióban háromhetente) és kapecitabinnal (1250 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer két hétig, amit egyhetes nyugalmi periódus követ), illetve 256 beteget a csak docetaxellel kezelt csoportba (100 mg/m<sup>2</sup> egyórás infúzióban háromhetente). A túlélés a docetaxel + kapecitabin kombinációs karban jobb volt (p = 0,0126). A túlélés középideje 442 nap volt (docetaxel + kapecitabin) szemben a 352 nappal (csak docetaxel). Az átlagos objektív válaszarány a teljes randomizált populációban (a klinikus értékelése alapján) 41,6% (docetaxel + kapecitabin), illetve 29,7% volt (csak docetaxel); p = 0,0058. A betegség progressziójáig eltelt idő a docetaxel + kapecitabin karban volt jobb (p < 0,0001). A progresszióig eltelt középideje 186 nap (docetaxel + kapecitabin), illetve 128 nap volt (csak docetaxel).

#### Nem-kissejtes tüdőcarcinoma

##### Előzetes kemoterápiás kezelésben részesült betegek, sugárterápiával vagy anélkül

A III. fázisú vizsgálatokban az előzetesen már kezelt betegeknél a progresszióig eltelt idő (12,3 hét vs. 7 hét) és a teljes túlélés jelentősen hosszabb volt a 75 mg/m<sup>2</sup> dózisban adott docetaxel esetén a legjobb szupportív kezeléssel összehasonlítva. Az 1 éves túlélési arány szignifikánsan hosszabb volt a docetaxel karban (40%), mint a legjobb szupportív kezeléssel (16%). A legjobb szupportív kezeléssel összehasonlítva a 75 mg/m<sup>2</sup> dózisban adott docetaxel esetén kevesebb volt a morfin használat (p < 0,01), a nem opioid analgetikumok használata (p < 0,01), az egyéb, a betegséggel összefüggő gyógyszerhasználat (p = 0,06), valamint a sugárterápia (p < 0,01). Az általános válaszarány 6,8% volt az értékelhető betegeknél, a válasz átlagos időtartama 26,1 hét volt.

##### Docetaxel platina származékokkal kombinációban előzetes kemoterápiában nem részesült betegeknél

Egy III. fázisú vizsgálatban 1218 olyan IIIB vagy IV stádiumú nem-kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő beteget vizsgáltak 70%-os, vagy annál nagyobb KPS-el, akik előzőleg nem kaptak kemoterápiás kezelést. A betegeket a következő csoportokba randomizálták: docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> egyórás infúzióban, amit közvetlenül 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú ciszplatinnal (Cis) követ 30-60 perces infúzióban háromhetenként; docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> egyórás infúzióban karboplatinval kombinációban (AUC 6 mg/ml × min) 30-60 perces infúzióban háromhetente; illetve vinorelbin (V) 25 mg/m<sup>2</sup> 6-10 perces



infúzióban az 1., 8., 15. és 22. napon a ciklus első napján adott 100 mg/m<sup>2</sup> ciszplatinnal kombinációban 4 hetenként.

A vizsgálat két karjára vonatkozó túlélési adatokat, a progresszióig eltelt középidőt és a válaszarány adatokat a következő táblázat tartalmazza:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statisztikai analízis
Összesített túlélés (Elsődleges végpont): A túlélés középidője (hónapok)	11,3	10,1	Relatív hazard: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1-éves túlélés (%)	46	41	Különbség: 5,4% [95% CI: -1,1, 12,0]
2-éves túlélés (%)	21	14	Különbség: 6,2% [95% CI: 0,2, 12,3]
A progresszióig eltelt átlagos idő (hetek)	22,0	23,0	Relatív hazard: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Összesített válaszarány (%)	31,6	24,5	Különbség: 7,1% [95% CI: 0,7, 13,5]

\*A többszörös összehasonlításokhoz korrigálva, és a statisztikai tényezőkhöz (a betegség stádiuma, a kezelési régió) igazítva, az értékelhető betegpopuláció alapján.

A másodlagos végpontok közé tartozott a fájdalom változása, az életminőség értékelése az EuroQoL-5D tüdőrák tüneti skála alapján, és a Karnofsky-féle performációs status változása. A másodlagos végpontok eredményei alátámasztották az elsődleges végpontok eredményeit.

A docetaxel/karboplatin kombináció sem hasonlóknak, sem rosszabbnak nem bizonyult a referencia kezelésként alkalmazott VCis kombinációval összehasonlítva.

#### Prostata carcinoma

A docetaxel prednizonnal vagy prednizolonnal való kombinációjának biztonságosságát és hatásosságát hormonrezisztens metasztatikus prosztatákban szenvedő betegek esetében randomizált multicentrikus III. fázisú vizsgálatban értékelték. Az 1006 betegből azokat, akiknél a KPS  $\geq$  60 a következő terápiás csoportokba randomizálták:

- docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> háromhetente, 10 alkalommal
- docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> 6 hetes ciklusban, az első 5 héten át heti egyszer alkalmazva, 5 alkalommal
- Mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> háromhetente, 10 alkalommal

A docetaxel alkalmazását mindhárom csoportban napi kétszeri 5 mg prednizonnal vagy prednizolonnal kombinálták, folyamatosan.

Azok a betegek, akik háromhetente kaptak docetaxelt, szignifikánsan hosszabb összesített túlélést mutattak azokhoz a betegekhez képest, akiket mitoxantronnal kezeltek. A heti adagolású docetaxel karban tapasztalható túlélésnövekedés nem volt szignifikáns a mitoxantron kontroll karjában tapasztaltakhoz képest. A docetaxel különböző karjainak hatásossági végpontjait a kontroll karral szemben a következő táblázat foglalja össze:

Végpont	Docetaxel háromhetente	Docetaxel hetente	Mitoxantrone háromhetente
Betegek száma	335	334	337
Túlélés középidéje (hónapok)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Relatív hazard	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-érték†*	0,0094	0,3624	--
Betegek száma	291	282	300
PSA** válasz arány (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-érték*	0,0005	<0,0001	--
Betegek száma	153	154	157
Fájdalom válasz arány (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-érték*	0,0107	0,0798	--
Betegek száma	141	134e	137
Tumor válasz arány (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-érték*	0,1112	0,5853	--

†Rétegezett log-rank próba

\*Statisztikai szignifikancia küszöb = 0,0175

\*\*PSA: Prostatata specifikus antigén

Figyelembe véve azt a tényt, hogy a hetente adott docetaxel némileg jobb biztonságossági profilt mutatott, mint a háromhetente adott docetaxel, lehetséges bizonyos betegeknél ezt előnyben részesíteni, mint a háromhetente adott docetaxelt.

A globális életminőség tekintetében, nem volt megfigyelhető statisztikai különbség a terápiás csoportok között.

### Gyomor adenocarcinoma

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálatot folytattak le, hogy kiértékeljék a docetaxel biztonságosságát és a hatásosságát, metasztatikus gyomor adenocarcinómában - beleértve a gastroesophagealis junctio adenocarcinómáját - szenvedő betegek kezelésénél, akik korábban a metasztatikus betegségre kemoterápiás kezelésben nem részesültek. 445 beteget kezeltek összesen, akiknél a KPS > 70 volt. A kezelés ciszplatinnal (C) (75 mg/m<sup>2</sup> az első napon) és 5-fluorouracillal (F) (750 mg/m<sup>2</sup> naponta 5 napig) kombinált docetaxellel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> az első napon) történt, vagy ciszplatinnal 100 mg/m<sup>2</sup> az első napon) és 5-fluorouracillal (1000 mg/m<sup>2</sup> naponta 5 napig). A kezelési ciklus időtartama 3 hét volt a TCF karon és 4 hét a CF karon. A TCF karon az alkalmazott kezelési ciklus medián száma betegenként 6 volt (1 és 16 között), míg a CF karon 4 volt (1 és 12 között). Az elsődleges végpont a progresszióig eltelt idő volt. A progresszió kockázatcsökkenése 32,1% volt és összefüggött egy szignifikánsan hosszabb progresszióig eltelt idővel (p = 0,0201), a TCF kar javára. A teljes túlélés, a mortalitás kockázatának 22,7%-os csökkenésével együtt szintén szignifikánsan hosszabb volt (p = 0,0201), a TCF kar javára.

A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összesítve.

A docetaxel hatásossága gyomor adenocarcinómában szenvedő betegek kezelésében

Cél	TCF n = 221	CF n = 224
A progresszióig eltelt középideje (hónap) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Relatív házárd (95% CI) *p-érték	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
A túlélés középideje (hónap) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2 éves becslött érték (%)	18,4	8,8
Relatív házárd (95% CI) *p-érték	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Összesített válaszarány (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-érték	0,0106	
Betegség progressziója mint a legjobb Összesített Válasz (%)	16,7	25,9

\*Nem rétegzett log-rank próba

A kor, nem és faj alapján meghatározott alcsoportokon belüli analízis következetesen a TCF kezelési csoportnak kedvezett, a CF kezelési csoporthoz képest.

Egy átlagosan 41,6 hónapos követési időtartamú aktuális túlélési analízis már nem mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget, habár mindvégig a TCF kezelés előnyére utalt és a követés 18 és 30 hónapja között egyértelműen megfigyelhető volt a TCF kezelésből származó előny, a CF kezeléssel szemben.

Összességében, az életminőség (QoL) és a klinikai haszonra utaló eredmények következetesen javulást mutattak a TCF kezelési csoport előnyére. A TCF-el kezelt betegeknél hosszabb idő telt el a QLQ-C30 kérdőív szerint ( $p = 0,0121$ ) az általános egészségi állapot 5%-os biztos romlásáig és hosszabb idő telt el a Karnofsky-féle teljesítmény állapot ( $p = 0,0088$ ) biztos romlásáig a CF-vel kezelt betegekkel összehasonlítva.

Fej- és nyaki carcinoma

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)  
Egy III. fázisú, multicentrikus, nyílt, randomizált klinikai vizsgálatban (TAX 323) a docetaxel indukciós kezelés hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták fej és nyaki squamosus carcinómában (SCCHN) szenvedő betegek esetén. Ebben a vizsgálatban 358 inoperábilis, lokálisan előrehaladott SCCHN-ben szenvedő, 0-ás vagy 1-es WHO performance statusú beteget randomizáltak a két kezelési kar egyikébe. A docetaxel karon szereplő betegek, 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel (T), majd 75 mg/m<sup>2</sup> ciszplatint (P), végül 750 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót kaptak naponta, 5 napon keresztül. Ezt a kezelési sémát háromhetes ciklusokban 4 kezelési cikluson keresztül alkalmazták abban az esetben, ha 2 ciklust követően legalább csekély választ (a tumor kétdimenziós módszerrel vizsgált méretének  $\geq 25\%$ -os csökkenése) tapasztaltak. A kemoterápiás kezelés befejezését követően minimum 4, maximum 7 héttel, azok a betegek, akiknek a betegsége nem haladt előre, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően (TPF/RT) alkalmazott sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek. Az összehasonlító karon szereplő betegek 100 mg/m<sup>2</sup> ciszplatint (P) és 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracilt (F) kaptak naponta (PF) 5 napon keresztül. Ezt a kezelési sémát háromhetes ciklusokban 4 kezelési cikluson keresztül alkalmazták abban az esetben, ha 2 ciklust követően legalább csekély választ (a tumor kétdimenziós módszerrel vizsgált méretének  $\geq 25\%$ -os csökkenése) tapasztaltak. A kemoterápiás kezelés befejezését követően minimum 4, maximum 7 héttel, azok a betegek, akiknek a

betegsége nem fejlődött tovább, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően alkalmazott (PF/RT) sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek.

A locoregionalis besugárzást vagy hagyományos dózissal (1,8 Gy - 2,0 Gy napi egyszer 5 napon keresztül, 66-70 Gy teljes adag eléréséig) vagy gyorsított/hiperfracionált sugárkezeléssel (naponta kétszer, a besugárzások között 6 óra szünettel, öt napon keresztül) végezték. A gyorsított séma esetén 70 Gy, a hiperfracionált kezelés esetén 74 Gy volt az ajánlott teljes sugárdózis. A TPF-karon szereplő betegek 10 napon keresztül napi kétszer, szájon át alkalmazott 500 mg ciprofloxacín antibiotikum profilaxisban részesültek, melyet minden egyes ciklus 5. napján kezdtek el vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A vizsgálat elsődleges végpontjaként a progressziómentes túlélés (PFS) szignifikánsan hosszabb volt a TPF-karon kezelt betegek esetén a PF karral összehasonlítva,  $p = 0,0042$  (medián PFS: 11,4 vs 8,3 hónap) átlagosan 33,7 hónapos követési időszak esetén. A medián teljes túlélés középideje, mely a mortalitás kockázatának 28%-os csökkenésével ( $p = 0,0128$ ) járt, szintén szignifikánsan hosszabb volt a TPF karon, mint a PF karon (teljes túlélés középideje: 18,6 vs 14,5 hónap).

A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összefoglalva.

A docetaxel hatásossága indukciós kezelés esetén, inoperábilis, lokálisan előrehaladott SCCHN-ben szenvedő betegek kezelésében („intention-to-treat értékelés”)

Végpont	Docetaxel+Cis+5-FU n = 177	Cis+ 5-FU n = 181
Medián progressziómentes túlélés (hónap) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Korrigált relatív házárd (95% CI) *p-érték	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Túlélés középideje (hónap) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Korrigált relatív házárd (95% CI) **p-érték	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
A legjobb összesített válasz a kemoterápiára (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-érték	0,006	
A legjobb összesített válasz a vizsgálati kezelésre [kemoterápia+/- sugárterápia] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-érték	0,006	
A válasz medián időtartama a kemoterápia + sugárterápiára (hónapok) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Relatív házárd (95% CI) **p-érték	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Egynél kisebb relatív házárd a docetaxel + ciszplatin + 5-FU kombinációjának kedvez.

\* Cox modell (az elsődleges daganat területéhez, T és N klinikai stádiumokhoz és a WHO performance státuszhoz korrigálva)

\*\* Nem rétegzett log-rank próba

\*\*\* Khí-négyzet próba

### Életminőségi paraméterek

A TPF-fel kezelt betegek jelentősen kevesebb romlást tapasztaltak az általános egészségügyi állapotra utaló eredmények vonatkozásában, mint a PF kezelésben részesülő betegek ( $p = 0,01$ , az EORTC QLQ-C30 skálát alkalmazva).

### Klinikai haszon paraméterek

A performance status skála szerint, - melyet a fej- és nyak alskálájára alkalmaztak annak megállapítására, hogy milyen a beszéd érthetősége, étkezés nyilvános helyen, szokványos táplálkozás lehetősége, - lényegesen kedvezőbb értékeket mutatott a TPF karon szereplő betegek esetén, mint a PF karon lévőknél.

A WHO performance status szerint az állapotromlás első jeléig eltelt középidejű lényegesen hosszabb volt a TPF kar esetén mint a PF karnál. A kezelés ideje alatt a fájdalomintenzitást mérő skála értéke szerint mindkét kezelési csoportban javulás mutatkozott, mely megfelelő fájdalomcsillapításra utal.

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)  
A docetaxel indukciós kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, multicentrikus, nyílt, III. fázisú klinikai vizsgálatban (Docefrez 324) értékelték lokálisan előrehaladott fej- és nyaki squamosus carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek esetén. Ebben a vizsgálatban, 501 lokálisan előrehaladott SCCHN-ben szenvedő, 0-ás vagy 1-es WHO performance statusú beteget randomizáltak a két kezelési kar egyikébe. A vizsgálati betegpopuláció, olyan betegekből állt, akik technikailag nem reszekálható daganatos betegségben szenvedtek, sebészetileg kis valószínűséggel voltak gyógyíthatók és akiknél célként szerepelt a szerv megőrzése. A biztonságosság és a hatásosság értékelése kizárólag a túlélési végpontok alapján történt és a szerv megőrzésének sikerességét formálisan nem értékelték. A docetaxel karon szereplő betegek, az első napon  $75 \text{ mg/m}^2$  docetaxelt (T) kaptak intravénás infúzióban, majd  $100 \text{ mg/m}^2$  ciszplatint (P) 30 perces - háromórás intravénás infúzió formájában, végül naponta  $1000 \text{ mg/m}^2$  5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót az 1-től a 4. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismételték, 3 kezelési cikluson keresztül. Minden nem progresszív betegségben szenvedő beteg, a protokollnak megfelelően (TPF/CRT), kemoterápiával kombinált sugárkezelésben részesült (CRT). Az összehasonlító karon szereplő betegek  $100 \text{ mg/m}^2$  ciszplatint (P) kaptak az első napon, 30 perces - háromórás intravénás infúzió formájában, majd  $1000 \text{ mg/m}^2$  5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót kaptak az 1-től az 5. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismételték, 3 kezelési cikluson keresztül. Minden nem progresszív betegségben szenvedő beteg, a protokollnak megfelelően (PF/CRT), CRT kezelésben részesült.  
Az indukciós kemoterápia legutolsó ciklusának kezdetétől számított minimum 3, maximum 8 héttel (a legutolsó ciklus 22. napjától 56. napjáig), mindkét kezelési karon szereplő betegek, 7 hetes CRT kezelésben részesültek. A sugárkezelés alatt, hetenként karboplatint (AUC 1,5) alkalmaztak egy órás intravénás infúzió formájában, maximum 7 adag eléréséig. A besugárzást nagy energiájú készülékkel, napi egyszeri frakcionálással biztosították (2 Gy naponta egyszer, hetente 5 napon keresztül, hét héttig, 70-72 Gy teljes adag eléréséig). Bármikor mérlegelhető a CRT-kezelést követően a betegség elsődleges előfordulási helyén és/vagy nyakon történő sebészeti beavatkozás. Minden docetaxel karon szereplő beteg profilaktikus antibiotikum kezelésben részesült. A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontjaként a teljes túlélés (OS), a mortalitás kockázatának 30%-os csökkenésével (relatív hazard (HR) = 0,70, 95% konfidencia intervallum (CI) = 0,54 - 0,90), szignifikánsan hosszabb volt (log-rank próba,  $p = 0,0058$ ) a docetaxelt tartalmazó kezelési séma esetén a PF karral összehasonlítva (túlélés középideje: 70,6 vs 30,1 hónap), egy átlagos 41,9 hónapos követési időszak esetén. A másodlagos végpont, PFS, 29%-os kockázatsökkenést mutatott a progresszió vagy halál tekintetében és 22 hónapos javulást a PFS középidejét illetően (TPF-re 35,5 hónap és a PF-re 13,1). Ez szintén statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, 0,71-es HR; 0,56-0,90-os 95% CI ; log-rank próba  $p = 0,004$ .

A hatásossági eredményeket a következő táblázat mutatja be:

A docetaxel hatásossága indukciós kezelés esetén, lokálisan előrehaladott SCCHN-ben szenvedő betegek kezelésében („intention-to-treat értékelés”)

<b>Végpont</b>	<b>docetaxel + Cis + 5-FU n = 255</b>	<b>Cis + 5-FU n = 246</b>
Teljes túlélés középideje (hónapok) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Relatív hazard: (95% CI) *p-érték	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
PFS középideje (hónapok) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Relatív hazard: (95% CI) **p-érték	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
A legjobb összesített válasz a kemoterápiára (CR+PR) (%) (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p-érték	0,070	
A legjobb összesített válasz (CR + PR) a vizsgálati kezelésre [kemoterápia +/- sugárkezeléssel kombinált kemoterápia] (%) (95% CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-érték	0,209	

Egynél kisebb relatív hazard a docetaxel + ciszplatin + fluorouracil kombinációjának kedvez.

\* Nem korrigált rétegzett log-rank próba

\*\* Nem korrigált rétegzett log-rank próba, többszörös összehasonlításhoz nem korrigálva

\*\*\* Khí-négyzet próba, többszörös összehasonlításhoz nem korrigálva

NA-nem értelmezhető

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A docetaxel farmakokinetikai tulajdonságait daganatos betegeken végzett I. fázisú vizsgálatokban 20-115 mg/m<sup>2</sup>-es adagolás mellett határozták meg. A docetaxel kinetikai profilja dózistól független, és a három eloszlási teres farmakokinetikai modellnek felel meg, az alfa fázisra 4 perces, a béta fázisra 36 perces, a gamma szakaszra pedig 11,1 órás felezési idővel. A késői szakasz részben annak tulajdonítható, hogy a docetaxel viszonylag lassan áramlik ki a perifériás eloszlási térből. A 100 mg/m<sup>2</sup>-es adag egyórás infúzióban történő alkalmazása után 3,7 µg/ml-es átlagos csúcsplazmaszintet kaptak, a megfelelő AUC pedig 4,6 óra\*µg/ml volt. A teljes test clearance középértéke 21 l/h/m<sup>2</sup>, a dinamikus egyensúlyú megoszlási téré pedig 113 l volt. A teljestest-clearance interindividuális variációja megközelítőleg 50%-os volt. A docetaxel több mint 9%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

Három daganatos betegen végeztek vizsgálatot <sup>14</sup>C-docetaxellel. A docetaxel a terc-butyl-észter csoport citokróm P450 által mediált oxidatív metabolizmusát követően a vizelettel és a széklettel ürült. Hét napon belül a vizeletben és a székletben a beadott radioaktív mennyiség 6%-át illetve 75%-át mutatták ki. A radioaktív mennyiség mintegy 80%-a az első 48 órában a széklettel ürült egy fő inaktív metabolit és további három inaktív metabolit formájában. Változatlan formában a gyógyszer csak nagyon kis mennyisége távozott.

577 beteg bevonásával végeztek a docetaxellel populációs farmakokinetikai analízist. A modell által becsült farmakokinetikai paraméterek nagyon közel álltak az I. fázisú vizsgálatok alapján becsült értékekhez. A docetaxel farmakokinetikai tulajdonságait nem módosította a beteg kora vagy neme. Kis számú beteg (n = 23) esetében, akik enyhe, illetve közepes fokú májkárosodásban szenvedtek (ALT,

AST  $\geq 1,5x$  és az alkalikus foszfatáz  $\geq 2,5x$  nagyobb mint a normálérték felső határa) a teljes clearance átlagosan 27%-kal csökkent (lásd 4.2 pont). Enyhe vagy közepes fokú folyadékretenció esetén a docetaxel-clearance nem változott, súlyos folyadékretencióban szenvedő betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Kombinált kezelés esetén a docetaxel nem befolyásolja a doxorubicin clearance-ét és a doxorubicinol (doxorubicin metabolit) plazmaszintjét. A docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid farmakokinetikáját az együttes alkalmazásuk nem befolyásolja.

A kapecitabin és a docetaxel farmakokinetikai kölcsönhatására vonatkozó I. fázisú vizsgálat eredményei szerint a kapecitabin nem befolyásolja a docetaxel farmakokinetikai tulajdonságait (C<sub>max</sub> és AUC), míg a docetaxel sem befolyásolja a kapecitabin fő metabolitja, az 5-DFUR farmakokinetikai tulajdonságait.

Ciszplatinnal kombinációban alkalmazva, a docetaxel clearance-e hasonló volt a monoterápiában mért értékhez. Röviddel a docetaxel infúzió után alkalmazott ciszplatín farmakokinetikai profilja hasonló a monoterápiában alkalmazott ciszplatín profiljával.

A docetaxel, ciszplatín és 5-fluoruracil kombinált alkalmazása 12, szolid tumoros betegnél, nem befolyásolta az egyes gyógyszerek farmakokinetikáját.

A prednizolon farmakokinetikára gyakorolt hatását docetaxel alkalmazásakor 42 betegnél vizsgálták a szokásos dexametazon premedikáció mellett. Nem észlelték a prednizolonnak a docetaxel farmakokinetikájára gyakorolt hatását.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A docetaxel lehetséges karcinogén hatását nem tanulmányozták.

A docetaxel *in vitro* micronucleus és kromoszóma aberrációs próbákban a CHO-K1 sejtekben, és *in vivo* micronucleus próba során egérben mutagénnek bizonyult. Az Ames-tesztben vagy a CHO/HGPRT génmutációs assay-ben viszont nem váltott ki mutagén hatást. Ezek az eredmények összhangban állnak a docetaxel farmakológiai aktivitásával.

A rágcsálókban végzett toxicitási vizsgálatokban észlelt, a herékre gyakorolt nemkívánatos hatások arra utalnak, hogy a docetaxel a férfiak nemzőképességét károsíthatja.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Oldószer:

Etanol, vízmentes

Poliszorbát 80

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

Ne használjon semmilyen PVC-t tartalmazó felszerelést vagy eszközt. A Docefrez nem kompatibilis a PVC-ből készült felszerelésekkel és eszközökkel

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Injekciós üveg

24 hónap

### Elkészített oldat

Az elkészített oldat 24 mg/ml docetaxelt tartalmaz, és az elkészítése után azonnal fel kell használni.

Az elkészített oldat a kémiai és a fizikai stabilitását 2°C és 8°C között, illetve legfeljebb 25°C-on tárolva 8 órán át, míg a végleges oldatos infúzió legfeljebb 25°C-on tárolva 4 órán át őrzi meg. Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben mégsem használják fel azonnal, akkor a felhasználásra kész állapotban a felhasználás előtt történő tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, de ez 2°C és 8°C között rendszerint nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a feloldás és a további hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti csomagolásban tárolandó.

A feloldott és hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

#### Docefrez 80 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

##### Port tartalmazó injekciós üveg:

15 ml-es, színtelen, 1-es típusú üvegből készült injekciós üveg szürke, brómbutil gumidugóval és vérvörös színű, rollnizott alumíniumkupakkal lezárva.

##### Oldószert tartalmazó injekciós üveg:

5 ml-es, színtelen, 1-es típusú üvegből készült injekciós üveg szürke, brómbutil gumidugóval és barna, rollnizott alumíniumkupakkal lezárva.

Az egyes dobozok tartalma:

- egy darab, egyadagos, port tartalmazó injekciós üveg 80 mg docetaxel porral (plusz 18% rátöltés: 94,4 mg), és
- egy darab, egyadagos oldószert tartalmazó, amely 4 ml oldószert tartalmaz a Docefrez elkészítéséhez (35,4 tömeg% etanol poliszorbát 80-ban).

A rátöltések azért szükségesek, hogy a mellékelt oldószeres injekciós üveg tartalmának teljes mennyiségével történő hígítás után minimum a 20, illetve 80 mg docetaxelt tartalmazó feloldott koncentrátum kinyerhető térfogata biztosan felszívható legyen az injekciós üvegből.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A docetaxel egy daganatellenes szer, és más, potenciálisan citotoxikus vegyületekhez hasonlóan a docetaxel oldat készítésekor fokozott óvatossággal kell eljárni. Minden lépésnél megfelelő aszeptikus technikát kell alkalmazni.

Ha a docetaxel por, az elkészített koncentrátum vagy az infúziós oldat a bőrre került, azonnal alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a docetaxel por, az elkészített koncentrátum vagy az infúziós oldat nyálkahártyára került, azonnal alaposan le kell mosni vízzel.

Használat előtt mind a koncentrátumot, mind az infúziós oldatot szemmel ellenőrizni kell. Minden, csapadékot tartalmazó oldatot meg kell semmisíteni.



**Ne használjon semmilyen PVC-t tartalmazó felszerelést vagy eszközt. A Docefrez nem kompatibilis a PVC-ből készült felszerelésekkel és eszközökkel.**

**A Docefrez por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz csak egyszer használható.**

#### A feloldásra vonatkozó utasítások

A beteg számára szükséges adag eléréséhez több injekciós üvegre is szükség lehet. Például 140 mg docetaxel beadásához egy darab 80 mg-os és három darab 20 mg-os csomag szükséges. A kívánt számú Docefrez port tartalmazó injekciós üveget hagyni kell, hogy 5 perc alatt szobahőmérsékletűre (15°C–25°C) melegedjen.

Egy fecskendővel és injekciós tűvel szívja fel a megfelelő Docefrez oldószeres injekciós üveg teljes tartalmát, és fecskendezze be a Docefrez port tartalmazó megfelelő injekciós üvegbe.

A por teljes feloldódása érdekében jól rázza fel (a por kevesebb mint 90 másodperc alatt fog feloldódni).

Az elkészített oldat körülbelül 24 mg/ml docetaxelt tartalmaz, és az elkészítése után azonnal fel kell használni.

#### Az infúziós oldat elkészítése

Feloldás után minden injekciós üvegből kb. 3,36 ml koncentrátum szívható fel, ami kb. 80 mg docetaxelnek felel meg.

Tűvel felszerelt, beosztással ellátott, fecskendővel szívja fel az adott beteg számára előírt adagnak (mg) megfelelő koncentrátum mennyiséget (24,4 mg/ml docetaxel) (a megfelelő számú injekciós üvegből).

Ezt a koncentrátum mennyiséget fecskendezze bele egy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatot vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó, 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba.

Ha 200 mg-nál nagyobb adag docetaxel szükséges, akkor nagyobb mennyiségű infúziót kell használni úgy, hogy a kész oldatos infúzió docetaxel-koncentrációja ne lépje túl a 0,74 mg/ml-t.

Az infúziós zsákban vagy palackban lévő oldatot a kezében ide-oda mozgatva keverje össze.

#### Az alkalmazás módja

A docetaxel oldatos infúziót 4 órán belül fel kell használni és aseptikus körülmények között 1 órán át tartó infúzióban, szobahőmérsékleten, normál fényviszonyok között kell beadni.

#### Ártalmatlanítás

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Hollandia

tel: +31-23-5685501

fax: +31-23-5685505

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/10/630/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. május 10.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerértékelő Ügynökség (EMA) honlapján:  
[://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) található

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN  
FOGLALT FELTÉTELEK**

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS  
GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polaris Avenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Hollandia

**B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK**

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ  
FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE  
KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2).

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

**A biztonságos gyógyszeralkalmazás (farmakovigilancia) rendszere**

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a farmakovigilancia rendszere, melynek meg kell felelni a Forgalomba Hozatali Engedély iránti kérelem Modul 1.8.1 6. verziójában foglaltaknak hozzáférhető és érvényes legyen a készítmény forgalomba helyezése előtt és mindaddig, amíg az forgalomban van.

**Kockázatkezelési terv**

Nem alkalmazható. A beadvány egy olyan referenciakészítményen alapul, amelyre vonatkozólag nem azonosítottak különleges kockázatminimalizáló tevékenységeket szükségessé tevő biztonsági kockázatot.

**Időszakos biztonságossági adatfrissítő jelentések (PSUR-ok)**

A PSUR benyújtásának időrendje meg kell hogy egyezzen a referenciakészítmény PSUR-jára vonatkozó benyújtási időrenddel.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz 20 mg

### 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Docefrez 20 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
docetaxel

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Injekciós üvegenként 20 mg docetaxelt (vízmentes) tartalmaz. Feloldás után 1 ml koncentrátum 24 mg docetaxelt tartalmaz.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Oldószer:

Poliszorbát 80 és vízmentes etanol

További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 port tartalmazó injekciós üveg

1 oldószeret tartalmazó injekciós üveg

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt fel kell hígítani. **Kizárólag egyszeri alkalmazásra!**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Feloldás és hígítás utáni intravénás alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

CITOTOXIKUS

Különleges kezelési előírások.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

FELH.:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.  
Ne fagyassza le.  
Az eredeti csomagolásban, fénytől való védelem érdekében.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt készítmény vagy hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/10/630/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.



**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Port tartalmazó injekciósüveg címke, 20 mg**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Docefrez 20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
docetaxel  
intravénás alkalmazás

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt fel kell hígítani.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

FELH.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

20 mg docetaxel (vízmentes)  
Feloldás után 1 ml koncentrátum 24 mg docetaxelt (vízmentes) tartalmaz.

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

**CITOTOXIKUS**

**Különleges kezelési előírások**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Oldószeret tartalmazó injekciósüveg-címke Docefrez 20 mg

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Oldószer Docefrez 20 mg-hoz

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

FELH.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

1 ml (35,4 m/m% etanolos poliszorbát 80)

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Hollandia

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz 80 mg

### 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Docefrez 80 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
docetaxel

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Injekciós üvegenként 80 mg docetaxel (vízmentes) tartalmaz. .  
Feloldás után 1 ml koncentrátum 24 mg docetaxelt tartalmaz.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Oldószer:

Poliszorbát 80 és vízmentes etanol

További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 port tartalmazó injekciós üveg

1 oldószeret tartalmazó injekciós üveg

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt fel kell hígítani. **Kizárólag egyszeri alkalmazásra!**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Feloldás és hígítás utáni intravénás alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

CITOTOXIKUS

Különleges kezelési előírások

**8. LEJÁRATI IDŐ**

FELH.:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó  
Ne fagyassza le.  
Az eredeti csomagolásban, fénytől való védelem érdekében.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A fel nem használt készítményt, valamint a hulladékanyagokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/10/630/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Port tartalmazó injekciósüveg címke, 80 mg**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Docefrez 80 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
docetaxel  
intravénás alkalmazás

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt fel kell hígítani.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

FELH.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

80 mg docetaxel (vízmentes)

Feloldás után 1 ml koncentrátum 24 mg docetaxelt (vízmentes) tartalmaz milliliterenként.

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

**CITOTOXIKUS**

**Különleges kezelési előírások**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Oldószert tartalmazó injekciós üveg 80 mg

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Oldószert Docefrez 80 mg-hoz

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

FELH.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

4 ml (35,4 m/m% etanolos poliszorbát 80)

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Hollandia

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

### Docefrez 20 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz Docetaxel

**Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy a kórházi gyógyszerészhez.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy a kórházi gyógyszerészt.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Docefrez és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Docefrez alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Docefrez-t ?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Docefrez-t tárolni?
6. További információk

#### **1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A DOCEFREZ ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?**

A Docefrez hatóanyaga a docetaxel, amit a tiszafa leveléből állítanak elő. A docetaxel a taxánok csoportjába tartozó daganatellenes gyógyszer.

Önmagában vagy más gyógyszerekkel együtt Docefrezt az alábbi daganatok kezelésére használható:

- az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére, önmagában vagy doxorubicinnel, trasztuzumabbal, illetve kapecitabinnal együtt;
- Nyirokcsomó érintettséggel járó vagy nyirokcsomó érintettség nélküli korai emlődaganat kezelésére a docefrez doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- nem-kissejtes tüdőrák kezelésére, önmagában vagy ciszplatinnal együtt;
- a prosztaták kezelésére, prednizzonnal vagy prednizolonnal együtt;
- áttétet képező gyomordaganat kezelésére, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal együtt;
- fej- és nyaki rákos daganat kezelésére, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal együtt.

#### **2. TUDNIVALÓK A DOCEFREZ ALKALMAZÁSA ELŐTT**

##### **Ön nem kaphat Docefrez-t**

- ha allergiás (túlérzékeny) a docetaxelre vagy a Docefrez egyéb összetevőjére,
- ha a fehérvérsejtszáma túl alacsony,
- ha súlyos májkárosodásban szenved.

##### **A Docefrez fokozott elővigyázatossággal alkalmazható**

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha

- szívproblémái,
- májproblémái,



- veseproblémái vannak.

Minden Docefrez dózis beadása előtt vérvizsgálatokkal ellenőrzik, hogy vérésejtszáma és májműködése megfelelő-e.

Meg fogják kérni, hogy a Docefrez beadása előtti napon előzetesen vegyen be egy bizonyos gyógyszert, ún. szájon át alkalmazott kortikoszteroidot, például dexametazont, és folytassa a szedését a dózis beadása után még egy vagy két napig, ezzel minimálisra csökkentve a Docefrez infúzió beadása után esetlegesen fellépő bizonyos nemkívánatos hatások, különösen az allergiás reakciók és a folyadék-visszatartás (a kezek és lábak megdagadása vagy súlynövekedés) kockázatát. A kezelés folyamán adhatnak Önnek egy másik gyógyszert is, a vérésejtszám megfelelő szinten tartása érdekében.

### **A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek**

Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a nővért a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő hatóanyagokat tartalmazó gyógyszereket szed:

- ritonavir és más proteázgátlók (a HIV fertőzés/AIDS kezelésére)
- ketokonazol és itraconazol (a gombás fertőzések kezelésére)
- ciklosporin (az immunrendszer gyengítésére [pl. szervátültetések után])
- eritromicin (antibiotikum a baktériumok okozta fertőzések kezelésére)

### **Terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával.

A Docefrez nem adható, ha Ön terhes, kivéve, ha orvosa feltétlenül javasolja.

A gyógyszerrel való kezelés alatt nem eshet teherbe és a terápia idején hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia, mert a Docefrez károsíthatja a születendő gyermeket. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha Ön Docefrez kezelés alatt álló férfi, akkor a kezelés ideje alatt és utána még max. 6 hónapig nem tanácsos gyermeket nemznie, és a kezelés előtt célszerű tanácsot kérnie hímvarsejtjei konzerválásával kapcsolatban, mert a docetaxel megváltoztathatja a férfiak nemzőképességét.

#### Szoptatás

A Docefrez-kezelés ideje alatt nem szabad szoptatni.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Docefrez infúziók közötti időszakban vezethet gépjárművet, kivéve, ha szédülést vagy bizonytalanságot érez.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Docefreznek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásait nem vizsgálták. Azonban, mivel a gyógyszer szédülést, fáradtságot és ájulást okozhat, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyiket észleli.

### **Fontos információk a Docefrez egyes összetevőiről**

Az oldószert kis mennyiségű – adagonként kevesebb mint 100 mg – etanolt (alkoholt) tartalmaz.

### **3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A DOCEFREZT?**

Az adagot kezelőorvosa fogja kiszámítani, négyzetméterben kifejezett testfelülete (a testsúlyától és magasságától függ) és általános állapota alapján.

A Docefrez egy egészségügyi szakember fogja beadni Önnek a kórházban. Körülbelül egy órán át az egyik vénába csepegtetve (intravénás infúzió) fogják beadni Önnek. Általában háromhetente kell megkapnia a Docefrez infúziót.

Kezelőorvosa a vérvizsgálatok eredményeitől, az Ön általános állapotától és bizonyos mellékhatások előfordulásától függően változtathat az adagon és/vagy az adagolás gyakoriságán. Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a nővért, ha belázasodik, hasmenése van, sebek vannak a szájában, zsibbadást vagy bizsergést érzelt.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa más gyógyszereket is felír Önnek a Docefrez-kezelés előtt vagy alatt:

- az allergiás reakciók és a folyadék-visszatartás kockázatának minimálisra csökkentése érdekében (előzetes kezelés szájon át alkalmazott kortikoiddal, például dexametazonnal),
- azért, hogy vérsjtképzésre serkentse a csontvelőt (pl. filgrasztim).

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy a nővért.

### **4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK**

Mint minden gyógyszer, így a Docefrez is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások meghatározott gyakorisággal fordulhatnak elő, melyek meghatározása a következő:

- nagyon gyakori: 10 kezelt beteg közül több mint egy beteget érint
- gyakori: 100 kezelt beteg közül 1-10 beteget érint
- nem gyakori: 1000 kezelt ember közül 1-10-et érint
- ritka: 10 000 kezelt ember közül 1-10-et érint
- nagyon ritka: 10 000 kezelt ember közül kevesebb mint egyet érint
- nem ismert: a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg

Az önmagában alkalmazott Docefrez leggyakoribb mellékhatásai a következők: a vörösvértest- vagy fehérvérsejtszám csökkenése, kopaszodás, hányinger, hányás, sebek a szájban, hasmenés és fáradtság (mindegyik nagyon gyakori).

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a nővért, ha az infúzió beadása alatt vagy röviddel utána az allergiás reakciók alábbi tüneteinek bármelyikét észleli (nagyon gyakori):

- kipirulás, bőrreakciók, viszketés
- mellkasi szorító érzés, nehézlégzés
- láz vagy hidegrázás
- hátfájás
- alacsony vérnyomás.

Egyéb nagyon gyakori mellékhatások:

- láz\*: azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a nővért
- fertőzések, például tüdőgyulladás és vérmérgezés
- csökkent vörösvértestszám (vérszegénység tünetei: sápadtság, gyengeség)
- csökkent fehérvérsejtszám (hajlamossá válhat a fertőzésekre)
- csökkent vérlemezkesszám (váratlan vérzések fokozott kockázata)

- allergiás reakciók (lásd fent)
- fejfájás\*, álmatlanság\*
- zsibbadás vagy bizsergés, ízérzékelési zavarok (idegi károsodás miatt)
- ízületi-, illetve izomfájdalom
- szemgyulladás vagy fokozott könnyezés
- vizenyő, melynek oka a nyirokcsomókból származó folyadék szokatlan helyeken való felhalmozódása
- a kéz, lábfej és a lábszár megdagadása
- légszomj, köhögés\*
- orrfolyás; torokgyulladás és orrdugulás\*
- orrvérzés
- sebek a szájban
- hányinger, hányás, emésztési zavar\*, hasfájás\*
- hasmenés, székrekedés\*
- hajhullás
- a tenyerek vagy a talpak kivörösödése és duzzanata, amely a bőr hámlásához vezethet (előfordulhat a karokon, az arcon és a test más részein)\*
- a körmök elszíneződése\*, esetleg leválása
- izomfájdalmak; hát- és csontfájdalom\*
- a menstruációs ciklus megváltozása vagy kimaradása\*
- fáradtság, fájdalom, influenzaszerű tünetek\*
- étvágytalanság (anorexia), súlynövekedés vagy -csökkenés\*

Gyakori mellékhatások:

- a száj gombás fertőzése (kandida fertőzés)
- kiszáradás
- szédülés, halláscsökkenés
- vérnyomáscsökkenés (hipotónia), szívelégtelenség; szabálytalan szívverés (ritmuszavar)
- szájszárazság, nyelési nehézség vagy fájdalmas nyelés, a nyelőcső gyulladása (özofágitisz)
- vérzés
- emelkedett májenzim-szintek (vérvizsgálati leletek alapján)

Nem gyakori mellékhatások:

- ájulás
- bőrreakciók, vénagyulladás vagy duzzanat az injekció beadásának helyén
- vastagbél-, vékonybélgyulladás; bélfal átfúródás
- vérrögök.

Amikor a Docefrezt más daganatellenes gyógyszerrel együtt alkalmazzák, egyes mellékhatások gyakorisága vagy súlyossága fokozódhat. A „,\*” jelzéssel jelölt mellékhatásokat akkor jelentették, amikor a Docefrezt más gyógyszerrel kombinációban alkalmazták.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy a nővért.

## 5. HOGYAN KELL A DOCEFREZT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és dobozon az EXP felirat után feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Docefrezt. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Ne fagyassza le.

Az eredeti csomagolásban, fénytől való védelem érdekében.

Az elkészített oldatot feloldás után azonnal fel kell használni.

Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitását 2 °C és 8 °C közötti, illetve legfeljebb 25 °C hőmérsékleten tárolva 8 órán át őrzi meg, a kész infúziós oldat pedig szobahőmérsékleten 4 órán át.

Az infúziót legfeljebb 25 °C-on tárolva 4 órán belül fel kell használni.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt kidobni. Kérdezze meg gyógyszerészét szükségtelemé vált gyógyszerei hulladékkezelésének módjáról. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

### Mit tartalmaz a Docefrez

- A készítmény hatóanyaga a docetaxel.  
Docefrez 20 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz. 20 mg docetaxel (vízmentes) injekciós üvegenként. Feloldás után 1 ml koncentrátum 24 mg docetaxelt tartalmaz.

Az oldószer 35,4 tömegszázalék etanolt és poliszorbát 80-at tartalmaz.

### Milyen a Docefrez készítmény külleme, és mit tartalmaz a csomagolás

*Docefrez 20 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz:*

*Port tartalmazó injekciós üveg:* A Docefrez fehér, fagyasztva szárított por, amely színtelen üvegből készült, szürke, latexmentes gumidugóval és zöld alumíniumkupakkal lezárt injekciós üvegben kerül forgalomba.

*Oldószert tartalmazó injekciós üveg:* 1 ml tiszta, színtelen oldat, amely színtelen üvegből készült, szürke, latexmentes gumidugóval és kék alumíniumkupakkal lezárt injekciós üvegben kerül forgalomba.

Kiszerezés: 1 port tartalmazó injekciós üveg és 1 oldószert tartalmazó injekciós üveg dobozonként.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Hollandia  
tel.: +31 (0)23 568 5501

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

<b>België/Belgique/Belgien</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501
<b>България</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87	<b>Magyarország</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501	2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501
<b>Česká republika</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501	<b>Malta</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501
<b>Danmark</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501	<b>Nederland</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501
<b>Deutschland</b> SUN Pharmaceuticals Germany GMBH Kandelstrasse 7 79199 Kirchzarten Germany tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0	<b>Norge</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501
<b>Eesti</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501	<b>Österreich</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501
<b>Ελλάδα</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501	<b>Polska</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501
<b>España</b> SUN Pharmaceuticals Spain S.L. C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13 Mataro, 08302 Barcelona Spain tel. +34 93 798 02 85	<b>Portugal</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501
<b>France</b> SUN Pharmaceuticals France 34, Rue Jean Mermoz 78600 Maisons Laffitte France tel. +33 6 48 27 05 59	<b>România</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501
<b>Ireland</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501	<b>Slovenija</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501
<b>Ísland</b>	<b>Slovenská republika</b>

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501
<b>Italia</b> SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L. Via Luigi Rizzo, 8 I-20151 – Milano Italy tel. +39 02 33 49 07 93	<b>Suomi/Finland</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501
<b>Κύπρος</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501	<b>Sverige</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501
<b>Latvija</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501	<b>United Kingdom</b> SUN Pharmaceuticals UK Ltd. 1200 Century Way Thorpe Business Park Colton, Leeds LS15 8ZA United Kingdom tel. +44 113 251 59 27
<b>Lietuva</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501	

#### A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerértékelő Ügynökség honlapján:  
[://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembernek szólnak:

## **HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ A DOCEFREZ 20 MG POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ VALÓ KONCENTRÁTUMHOZ ÉS DOCEFREZ OLDÓSZERHEZ**

---

*Olvassa el az Útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a Docefrez premix oldatot vagy a Docefrez oldatos infúziót!*

### **1. GYÓGYSZERFORMA**

A Docefrez 20 mg por fehér vagy törtfehér liofilizált por, amely 20 mg (plusz 22% rátöltéssel: 24,4 mg) docetaxelt (vízmentes) tartalmaz. A Docefrez oldószere 35,4 m/m% etanolos (vízmentes) poliszorbát 80 oldat. A feloldás után 1 ml koncentrátum 24 mg docetaxelt tartalmaz.

### **2. CSOMAGOLÁS**

A Docefrez egyszeri adagot tartalmazó injekciós üvegben kerül forgalomba.

A Docefrez 20 mg por és oldószere oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítmény doboza egy darab, a docetaxelt (vízmentes) (20 mg, a megfelelő rátöltéssel 24,4 mg) liofilizált por formájában tartalmazó egyadagos injekciós üveget, valamint egy darab, ehhez tartozó, 1 ml 35,4 m/m% etanolt (vízmentes) poliszorbát 80 oldószereben tartalmazó, egyadagos injekciós üveget tartalmaz.

A rátöltés biztosítja, hogy a mellékelt Docefrez oldószeres injekciós üveg tartalmának teljes felszívható mennyiségével történő hígítás után felszívható az injekciós üvegből a 20 mg docetaxelt (vízmentes) tartalmazó feloldott koncentrátum minimálisan kinyerhető térfogata (0,84 ml).

A Docefrez injekciós üvegek hűtőszekrényben tárolandók! Ne fagyassza le. A csomagoláson és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő után ne használja a Docefrezt.

#### **2.1. Docefrez 20 mg port tartalmazó injekciós üvegek**

##### **Docefrez 20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz**

- A Docefrez 20 mg injekciós üveg fehér vagy törtfehér liofilizált port tartalmaz, 5 ml-es cső alakú, színtelen üvegből készült, 20 mm-es szürke gumidugóval és sötétzöld rollnizott alumíniumkupakkal lezárt injekciós üvegben.
- A Docefrez 20 mg injekciós üvegenként 20 mg docetaxelt (vízmentes) tartalmaz (plusz 22% rátöltés: 24,4 mg docetaxelt).

#### **2.2. Docefrez 20 mg oldószert tartalmazó injekciós üvegek**

A Docefrez oldószere 35,4 m/m% etanolos poliszorbát 80.

##### **Docefrez 20 mg oldószere, por oldatos infúzióhoz**

- A Docefrez 20 mg oldószert tartalmazó injekciós üveg 1 ml-es színtelen, 1-es típusú üvegből készült, 20 mm-es szürke brómbutil gumidugóval és 20 mm-es sötétkék rollnizott alumíniumkupakkal lezárt injekciós üveg.
- 1 ml, 35,4 m/m% etanol poliszorbát 80-ban, Docefrez 20 mg oldószeres injekciós üvegenként. A rátöltéssel biztosított, hogy a mellékelt oldószeres injekciós üveg tartalmának teljes

mennyiségével történő hígítás után felszívható legyen az injekciós üvegből a 20, illetve 80 mg docetaxelt tartalmazó feloldott koncentrátum minimálisan kinyerhető térfogata.

### 3. AJÁNLÁSOK A BIZTONSÁGOS KEZELÉSHEZ

A Docefrez citosztatikum, ezért, mint más, potenciálisan toxikus vegyület esetében is, kezelésekor és a Docefrez oldatok elkészítésekor óvatosság szükséges. Ajánlatos a védőkesztyű használata.

Ha a Docefrez koncentrátum, premix oldat vagy oldatos infúzió érintkezésbe kerül a bőrrel, azonnal és alaposan le kell mosni szappanos vízzel. Ha a Docefrez koncentrátum, premix oldat vagy oldatos infúzió nyálkahártyákkal kerül érintkezésbe, azonnal és alaposan le kell mosni tiszta vízzel.

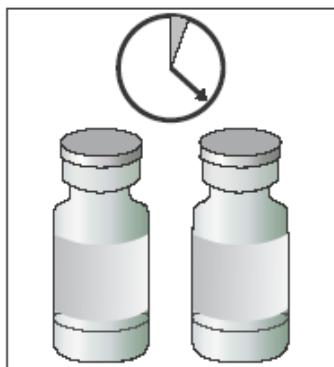
### 4. ELŐKÉSZÍTÉS INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁSHOZ

**PVC felszerelés vagy eszköz nem használható. A Docefrez PVC felszerelésekkel, illetve eszközökkel nem kompatibilis.**

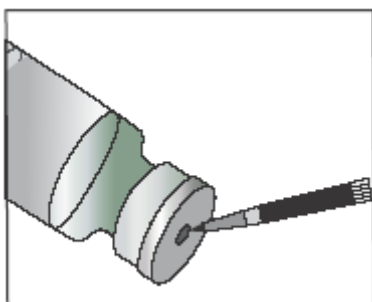
**A Docefrez por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz csak egyszer használható.**

#### 4.1 A Docefrez premix oldat (10 mg docetaxel/ml) elkészítése

**4.1.1** Hűtőszekrényben történő tárolás esetén vegye ki a szükséges számú Docefrez dobozt és 5 percig hagyja állni szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on).

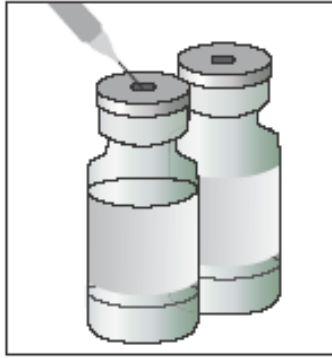


**4.1.2** Egy túvel ellátott fecskendő segítségével aseptikus körülmények között szívja ki a Docefrezhez tartozó oldószeres injekciós üveg teljes tartalmát.

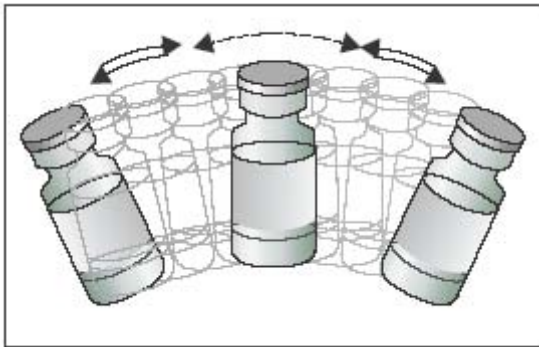


**4.1.3** Injektálja a fecskendő teljes tartalmát a megfelelő Docefrez injekciós üvegbe.



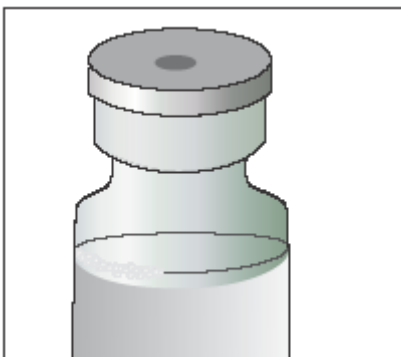


**4.1.4** Távolítsa el a fecskendőt, és a por tökéletes feloldódásának érdekében alaposan rázza fel.



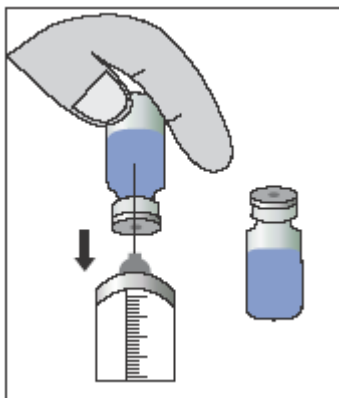
**4.1.5** Hagyja állni a premix oldatot tartalmazó injekciós üveget 5 percig szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on), majd győződjön meg róla, hogy az oldat homogén és tiszta.

Az elkészített oldat 24 mg/ml docetaxelt tartalmaz, és azonnal fel kell használni az elkészítés után. Mindamellet bizonyított, hogy az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten vagy szobahőmérsékleten (25 °C alatt) tárolva 8 órán keresztül megmarad.



## 4.2 Az infúziós oldat elkészítése

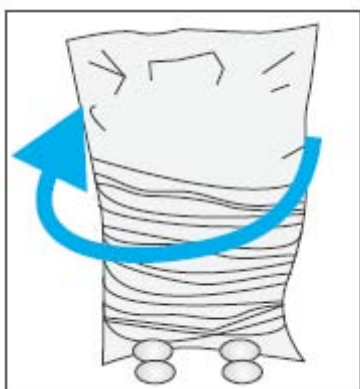
**4.2.1** Lehetséges, hogy egynél több elkészített oldatot tartalmazó üveg szükséges a beteg kívánt adagjához. A betegnek szükséges, mg-ban kifejezett adag alapján aseptikus körülmények között szívja ki a megfelelő térfogatot a megfelelő számú, elkészített oldatból, egy tűvel felszerelt, kalibrált fecskendő segítségével. Például 140 mg-os docetaxel adaghoz egy 80 mg-os és három 20 mg-os csomagra van szükség. Az elkészített oldat ~ 24 mg/ml docetaxelt tartalmaz, illetve ennek megfelelően a kinyerhető mennyiség körülbelül 20 mg/0,84 ml és 80 mg/3,36 ml.



**4.2.2** Injektálja a szükséges mennyiségű premix oldatot egy 5%-os glükóz oldatot vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba. Ha 200 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, használjon nagyobb térfogatú infúziót úgy, hogy az oldat docetaxel koncentrációja ne haladja meg a 0,74 mg/ml-t.



**4.2.3** Keverje össze a folyadékot az infúziós zsákban, ill. palackban.



**4.2.4** A Docefrez oldatos infúziót 4 órán belül fel kell használni és aseptikus körülmények között kell beadni egyórási infúzió formájában szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on), a szokásos megvilágítási viszonyok mellett.

**4.2.5** Mint minden parenterális oldatot, a Docefrez premix oldatot és infúziós oldatot is használat előtt vizuálisan ellenőrizni kell. A csapadékot tartalmazó oldatot ki kell önteni.

## **5. MEGSEMMISÍTÉS**

Az oldáshoz és a beadáshoz felhasznált összes eszköz megsemmisítését a standard eljárásoknak megfelelően kell elvégezni.



**BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA**  
**Docefrez 80 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz**  
**Docetaxel**

**Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy a kórházi gyógyszerészhez.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy a kórházi gyógyszerészt.

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Docefrez és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Docefrez alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Docefrez-t ?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Docefrez-t tárolni?
6. További információk

**1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A DOCEFREZ ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?**

A Docefrez hatóanyaga a docetaxel, amit a tiszafa leveléből állítanak elő.

A docetaxel a taxánok csoportjába tartozó daganatellenes gyógyszer.

Önmagában vagy más gyógyszerekkel együtt Docefrez az alábbi daganatok kezelésére használható:

- az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére, önmagában vagy doxorubicinnel, trasztuzumabbal, illetve kapecitabinnal együtt;
- Nyirokcsomó érintettséggel járó vagy nyirokcsomó érintettség nélküli korai emlődaganat kezelésére a docefrez doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- nem-kissejtes tüdőrák kezelésére, önmagában vagy ciszplatinnal együtt;
- a prosztatatarák kezelésére, prednizzonnal vagy prednizolonnal együtt;
- áttétet képező gyomordaganat kezelésére, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal együtt;
- fej- és nyaki rákos daganat kezelésére, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal együtt.

**2. TUDNIVALÓK A DOCEFREZ ALKALMAZÁSA ELŐTT**

**Ön nem kaphat Docefrez-t**

- ha allergiás (túlérzékeny) a docetaxelre vagy a Docefrez egyéb összetevőjére,
- ha a fehérvérsejt száma túl alacsony,
- ha súlyos májkárosodásban szenved.

## **A Docefrez fokozott elővigyázatossággal alkalmazható**

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha

- szívproblémái,
- májproblémái,
- veseproblémái vannak.

Minden Docefrez dózis beadása előtt vérvizsgálatokkal ellenőrzik, hogy vörsejtszáma és májműködése megfelelő-e.

Meg fogják kérni, hogy a Docefrez beadása előtti napon előzetesen vegyen be egy bizonyos gyógyszert, ún. szájon át alkalmazott kortikoszteroidot, például dexametazont, és folytassa a szedését a dózis beadása után még egy vagy két napig, ezzel minimálisra csökkentve a Docefrez infúzió beadása után esetlegesen fellépő bizonyos nemkívánatos hatások, különösen az allergiás reakciók és a folyadék-visszatartás (a kezek és lábak megdagadása vagy súlynövekedés) kockázatát. A kezelés folyamán adhatnak Önnek egy másik gyógyszert is, a vörsejtszám megfelelő szinten tartása érdekében.

## **A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek**

Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a nővért a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő hatóanyagokat tartalmazó gyógyszereket szed:

- ritonavir és más proteázgátlók (a HIV fertőzés/AIDS kezelésére),
- ketokonazol és itraconazol (a gombás fertőzések kezelésére),
- ciklosporin (az immunrendszer gyengítésére [pl. szervátültetések után]),
- eritromicin (antibiotikum a baktériumok okozta fertőzések kezelésére)

## **Terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával.

A Docefrez nem adható, ha Ön terhes, kivéve, ha orvosa feltétlenül javasolja.

A gyógyszerrel való kezelés alatt nem eshet teherbe és a terápia idején hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia, mert a Docefrez károsíthatja a születendő gyermeket. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha Ön Docefrez kezelés alatt álló férfi, akkor a kezelés ideje alatt és utána még max. 6 hónapig nem tanácsos gyermek nemznie, és a kezelés előtt célszerű tanácsot kérnie hímvarsejtjei konzerválásával kapcsolatban, mert a docetaxel megváltoztathatja a férfiak nemzőképességét.

### Szoptatás

A Docefrez-kezelés ideje alatt nem szabad szoptatni.

## **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Docefrez infúziók közötti időszakban vezethet gépjárművet, kivéve, ha szédülést vagy bizonytalanságot érez.

## **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Docefreznek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásait nem vizsgálták. Azonban, mivel a gyógyszer szédülést, fáradtságot és ájulást okozhat, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyiket

észleli.

### **Fontos információk a Docefrez egyes összetevőiről**

Az oldószer kis mennyiségű – adagonként kevesebb mint 100 mg – etanolt (alkoholt) tartalmaz.

### **3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A DOCEFREZT?**

Az adagot kezelőorvosa fogja kiszámítani, négyzetméterben kifejezett testfelülete (a testsúlyától és magasságától függ) és általános állapota alapján.

A Docefrezet egy egészségügyi szakember fogja beadni Önnek a kórházban. Körülbelül egy órán át az egyik vénába csepegtetve (intravénás infúzió) fogják beadni Önnek. Általában háromhetente kell megkapnia a Docefrez infúziót.

Kezelőorvosa a vérvizsgálatok eredményeitől, az Ön általános állapotától és bizonyos mellékhatások előfordulásától függően változtathat az adagon és/vagy az adagolás gyakoriságán. Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a nővért, ha belázasodik, hasmenése van, sebek vannak a szájában, zsibbadást vagy bizsergést észlelt.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa más gyógyszereket is felír Önnek a Docefrez-kezelés előtt vagy alatt:

- az allergiás reakciók és a folyadék-visszatartás kockázatának minimálisra csökkentése érdekében (előzetes kezelés szájon át alkalmazott kortikoiddal, például dexametazonnal),
- azért, hogy véresejtképzésre serkentse a csontvelőt (pl. filgrasztim).

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy a nővért.

### **4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK**

Mint minden gyógyszer, így a Docefrez is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások meghatározott gyakorisággal fordulhatnak elő, melyek meghatározása a következő:

- nagyon gyakori: 10 kezelt beteg közül több mint egy beteg érint
- gyakori: 100 kezelt beteg közül 1-10-beteg et érint
- nem gyakori: 1000 kezelt ember közül 1-10-et érint
- ritka: 10 000 kezelt ember közül 1-10-et érint
- nagyon ritka: 10 000 kezelt ember közül kevesebb mint egyet érint
- nem ismert: a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg

Az önmagában alkalmazott Docefrez leggyakoribb mellékhatásai a következők: a vörösvértest- vagy fehérvérsejt-szám csökkenése, kopaszodás, hányinger, hányás, sebek a szájban, hasmenés és fáradtság (mindegyik nagyon gyakori).

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a nővért, ha az infúzió beadása alatt vagy röviddel utána az allergiás reakciók alábbi tüneteinek bármelyikét észleli (nagyon gyakori):

- kipirulás, bőrreakciók, viszketés
- mellkasi szorító érzés, nehézlégzés
- láz vagy hidegrázás
- hátfájás
- alacsony vérnyomás.

Egyéb nagyon gyakori mellékhatások:

- láz\*: azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a nővért

- fertőzések, például tüdőgyulladás és vérmérgezés
- csökkent vörösvér testszám (vérszegénység tünetei: sápadtság, gyengeség)
- csökkent fehérvérsejtszám (hajlamossá válhat a fertőzésekre)
- csökkent vérlemezke-szám (váratlan vérzések fokozott kockázata)
- allergiás reakciók (lásd fent)
- fejfájás\*, álmatlanság\*
- zsibbadás vagy bizserges, ízérzékelési zavarok (idegi károsodás miatt)
- ízületi, illetve izomfájdalom
- szemgyulladás vagy fokozott könnyezés
- vizenyő, melynek oka a nyirokcsomókból származó folyadék szokatlan helyeken való felhalmozódása
- a kéz, lábfej és a lábszár megdagadása
- légszomj, köhögés\*
- orrfolyás; torokgyulladás és orrdugulás\*
- orrvérzés
- sebek a szájban
- hányinger, hányás, emésztési zavar\*, hasfájás\*
- hasmenés, székrekedés\*
- hajhullás
- a tenyerek vagy a talpak kivörösödése és duzzanata, amely a bőr hámlásához vezethet (előfordulhat a karokon, az arcon és a test más részein)\*
- a körmök elszíneződése\*, esetleg leválása
- izomfájdalmak; hát- és csontfájdalom\*
- a menstruációs ciklus megváltozása vagy kimaradása\*
- fáradtság, fájdalom, influenzaszerű tünetek\*
- étvágytalanság (anorexia), súlynövekedés vagy -csökkenés\*

Gyakori mellékhatások:

- a száj gombás fertőzése (kandida fertőzés)
- kiszáradás
- szédülés, halláscsökkenés
- vérnyomáscsökkenés (hipotónia), szívelégtelenség; szabálytalan szívverés (ritmuszavar)
- szájszárazság, nyelési nehézség vagy fájdalmas nyelés, a nyelőcső gyulladása (özofágitisz) vérzés
- emelkedett májenzim-szintek (vérvizsgálati leletek alapján)

Nem gyakori mellékhatások:

- ájulás
- bőrreakciók, vénagyulladás vagy duzzanat az injekció beadásának helyén
- vastagbél-, vékonybélgyulladás; bélfal átfúródás
- vérrögök.

Amikor a Docefrezt más daganatellenes gyógyszerrel együtt alkalmazzák, egyes mellékhatások gyakorisága vagy súlyossága fokozódhat. A „\*” jelzéssel jelölt mellékhatásokat akkor jelentették, amikor a Docefrezt más gyógyszerrel kombinációban alkalmazták.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy a nővért.

## 5. HOGYAN KELL A DOCEFREZT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és dobozon az EXP felirat után feltüntetett lejáratú idő után ne alkalmazza a Docefrezt.

A lejáratí idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Ne fagyassza le.

Az eredeti csomagolásban, fénytől való védelem érdekében.

Az elkészített oldatot feloldás után azonnal fel kell használni.

Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitását 2 °C és 8 °C közötti, illetve legfeljebb 25 °C hőmérsékleten tárolva 8 órán át őrzi meg, a kész infúziós oldat pedig szobahőmérsékleten 4 órán át.

Az infúziót legfeljebb 25 °C-on tárolva 4 órán belül fel kell használni.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt kidobni. Kérdezze meg gyógyszerészét szükségtelemné vált gyógyszerei hulladékkezelésének módjáról. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

### Mit tartalmaz a Docefrez

A készítmény hatóanyaga a docetaxel.

Docefrez 80 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz 80 mg docetaxel (vízmentes) injekciós üvegenként. Feloldás után 1ml koncentrátum 24 mg docetaxelt tartalmaz.

Az oldószer 35,4 tömegszázalék etanolt és poliszorbát 80-at tartalmaz.

### Milyen a Docefrez készítmény külleme, és mit tartalmaz a csomagolás

*Docefrez 80 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz:*

*Port tartalmazó injekciós üveg:* A Docefrez fehér, fagyasztva szárított por, amely színtelen üvegből készült, szürke, latexmentes gumidugóval és piros alumínium kupakkal lezárt injekciós üvegben kerül forgalomba.

*Oldószert tartalmazó injekciós üveg:* 4 ml tiszta, színtelen oldat, amely színtelen üvegből készült, szürke, latexmentes gumidugóval és barna alumíniumkupakkal lezárt injekciós üvegben kerül forgalomba.

Kiszerezés: 1 port tartalmazó injekciós üveg és 1 oldószert tartalmazó injekciós üveg dobozonként.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Hollandia

tel.: +31 (0)23 568 5501

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

<b>België/Belgique/Belgien</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501
--	---



<p><b>България</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501</p>	<p><b>Magyarország</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501</p>
<p><b>Česká republika</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501</p>	<p><b>Malta</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501</p>
<p><b>Danmark</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501</p>	<p><b>Nederland</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501</p>
<p><b>Deutschland</b> SUN Pharmaceuticals Germany GMBH Kandelstrasse 7 79199 Kirchzarten Germany tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0</p>	<p><b>Norge</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501</p>
<p><b>Eesti</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501</p>	<p><b>Österreich</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501</p>
<p><b>Ελλάδα</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501</p>	<p><b>Polska</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501</p>
<p><b>España</b> SUN Pharmaceuticals Spain S.L. C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13 Mataro, 08302 Barcelona Spain tel. +34 93 798 02 85</p>	<p><b>Portugal</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501</p>
<p><b>France</b> SUN Pharmaceuticals France 34, Rue Jean Mermoz 78600 Maisons Laffitte France tel. +33 6 48 27 05 59</p>	<p><b>România</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501</p>
<p><b>Ireland</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp</p>	<p><b>Slovenija</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp</p>

The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501	The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501
<b>Ísland</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501	<b>Slovenská republika</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501
<b>Italia</b> SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L. Via Luigi Rizzo, 8 I-20151 – Milano Italy tel. +39 02 33 49 07 93	<b>Suomi/Finland</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501
<b>Κύπρος</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501	<b>Sverige</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501
<b>Latvija</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501	<b>United Kingdom</b> SUN Pharmaceuticals UK Ltd. 1200 Century Way Thorpe Business Park Colton, Leeds LS15 8ZA United Kingdom tel. +44 113 251 59 27
<b>Lietuva</b> Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands tel. +31 (0)23 568 5501	

#### **A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerértékelő Ügynökség honlapján:  
[://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembernek szólnak:

## **HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ A DOCEFREZ 80 MG POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ VALÓ KONCENTRÁTUMHOZ ÉS DOCEFREZ OLDÓSZERHEZ**

*Olvassa el az Útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a Docefrez premix oldatot vagy a Docefrez oldatos infúziót!*

### **1. GYÓGYSZERFORMA**

A Docefrez 80 mg por fehér vagy törtfehér liofilizált por, amely 80 mg (plusz 18% rátöltéssel: 94,4 mg) docetaxelt (vízmentes) tartalmaz. A Docefrez oldószere 35,4 m/m% etanolos (vízmentes) poliszorbát 80 oldat. A feloldás után 1 ml koncentrátum 24 mg docetaxelt tartalmaz.

### **2. CSOMAGOLÁS**

A Docefrez egysége: egyszeri adagot tartalmazó injekciós üvegben kerül forgalomba.

A Docefrez 80 mg por és oldószere oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítmény doboza egy darab, a docetaxelt (vízmentes) (80 mg, a megfelelő rátöltéssel 94,4 mg) liofilizált por formájában tartalmazó egyadagos injekciós üveget, valamint egy darab, ehhez tartozó 4,0 ml 35,4 m/m% etanolos (vízmentes) poliszorbát 80 oldószereben tartalmazó, egyadagos injekciós üveget tartalmaz.

A rátöltés biztosítja, hogy a mellékelt Docefrez oldószeres injekciós üveg tartalmának teljes felszívható mennyiségével történő hígítás után felszívható az injekciós üvegből a 80 mg docetaxelt (vízmentes) tartalmazó feloldott koncentrátum minimálisan kinyerhető térfogata (3,36 ml).

A Docefrez injekciós üvegek hűtőszekrényben tárolandók! A csomagoláson és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő után ne használja a Docefrezt.

#### **2.1. Docefrez 80 mg port tartalmazó injekciós üvegek**

##### **Docefrez 80 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz**

- A Docefrez 80 mg injekciós üveg fehér vagy törtfehér liofilizált port tartalmaz, 15 ml-es cső alakú, színtelen üvegből készült, 20 mm-es szürke gumidugóval és piros rollnizott alumínium kupakkal lezárt injekciós üvegben.
- A Docefrez 80 mg injekciós üvegenként 80 mg docetaxel (vízmentes) tartalmaz (plusz 18% rátöltés: 94,4 mg docetaxel).
- 1 ml 35,4 m/m% etanolos poliszorbát 80 Docefrez 20 mg oldószeres injekciós üvegenként.

#### **2.2. Docefrez 80 mg oldószert tartalmazó injekciós üvegek**

A Docefrez oldószere 35,4 m/m% etanolos poliszorbát 80.

##### **Docefrez 80 mg oldószere, por oldatos infúzióhoz**

- A Docefrez 80 mg oldószeres injekciós üveg 5 ml-es színtelen, 1-es típusú üvegből készült, 20 mm-es szürke brómbutil gumidugóval és 20 mm-es barna rollnizott alumínium kupakkal lezárt injekciós üveg.
- 4 ml 35,4 m/m% etanol poliszorbát 80-ban Docefrez 80 mg oldószeres injekciós üvegenként. A rátöltéssel biztosított, hogy a mellékelt oldószeres injekciós üveg tartalmának teljes

mennyiségével történő hígítás után felszívható legyen az injekciós üvegből a 20, illetve 80 mg docetaxelt tartalmazó feloldott koncentrátum minimálisan kinyerhető térfogata.

### 3. AJÁNLÁSOK A BIZTONSÁGOS KEZELÉSHEZ

A Docefrez citosztatikum, ezért, mint más, potenciálisan toxikus vegyület esetében is, kezelésekor és a Docefrez oldatok elkészítésekor óvatosság szükséges. Ajánlatos a védőkesztyű használata.

Ha a Docefrez koncentrátum, premix oldat vagy oldatos infúzió érintkezésbe kerül a bőrrel, azonnal és alaposan le kell mosni szappanos vízzel. Ha a Docefrez koncentrátum, premix oldat vagy oldatos infúzió nyálkahártyákkal kerül érintkezésbe, azonnal és alaposan le kell mosni tiszta vízzel.

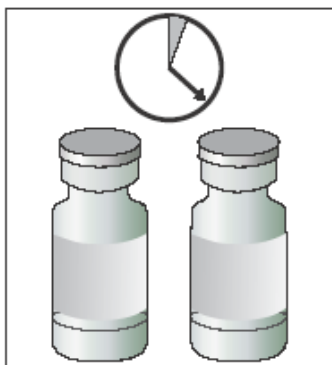
### 4. ELŐKÉSZÍTÉS INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁSHOZ

**PVC felszerelés vagy eszköz nem használható. A Docefrez PVC felszerelésekkel, illetve eszközökkel nem kompatibilis.**

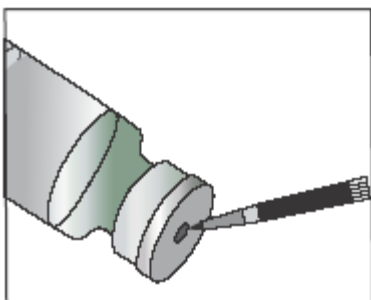
**A Docefrez por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz csak egyszer használható.**

#### 4.1 A Docefrez premix oldat (10 mg docetaxel/ml) elkészítése

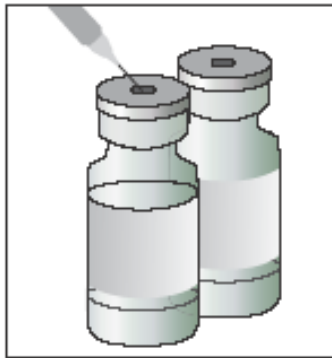
**4.1.1** Hűtőszekrényben történő tárolás esetén vegye ki a szükséges számú Docefrez dobozt és 5 percig hagyja állni szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on).



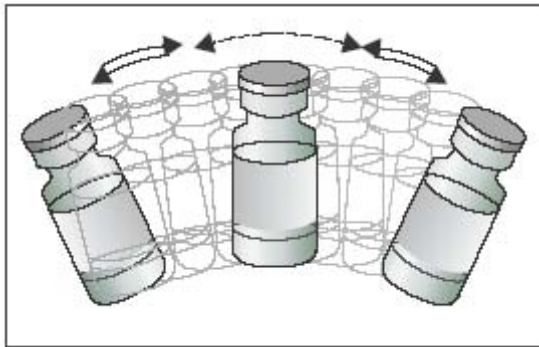
**4.1.2** Egy tüvel ellátott fecskendő segítségével aseptikus körülmények között szívja ki a Docefrez-hez tartozó oldószeres injekciós üveg teljes tartalmát.



**4.1.3** Injektálja a fecskendő teljes tartalmát a megfelelő Docefrez injekciós üvegbe.

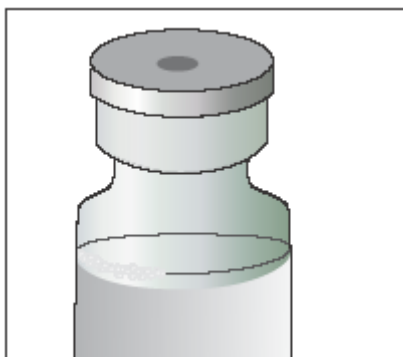


4.1.4 Távolítsa el a fecskendőt, és a por tökéletes feloldódásának érdekében alaposan rázza fel.



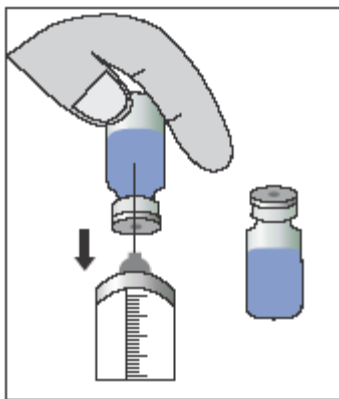
4.1.5 Hagyja állni a premix oldatot tartalmazó injekciós üveget 5 percig szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on), majd győződjön meg róla, hogy az oldat homogén és tiszta.

Az elkészített oldat 24 mg/ml docetaxelt tartalmaz, és azonnal fel kell használni az elkészítés után. Mindamellet bizonyított, hogy az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten vagy szobahőmérsékleten (25 °C alatt) tárolva 8 órán keresztül megmarad.



## 4.2 Az infúziós oldat elkészítése

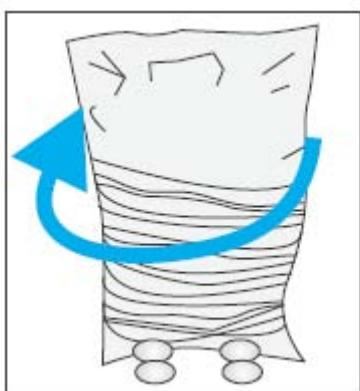
**4.2.1** Lehetséges, hogy egynél több elkészített oldatot tartalmazó üveg szükséges a beteg kívánt adagjához. A betegnek szükséges, mg-ban kifejezett adag alapján aseptikus körülmények között szívja ki a megfelelő térfogatot a megfelelő számú, elkészített oldatból, egy tűvel felszerelt, kalibrált fecskendő segítségével. Például 140 mg-os docetaxel adaghoz egy 80 mg-os és három 20 mg-os csomagra van szükség. Az elkészített oldat ~ 24 mg/ml docetaxelt tartalmaz, illetve ennek megfelelően a kinyerhető mennyiség körülbelül 20 mg/0,84 ml és 80 mg/3,36 ml.



**4.2.2** Injektálja a szükséges mennyiségű premix oldatot egy 5%-os glükóz oldatot vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba. Ha 200 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, használjon nagyobb térfogatú infúziót úgy, hogy az oldat docetaxel koncentrációja ne haladja meg a 0,74 mg/ml-t.



**4.2.3** Keverje össze a folyadékot az infúziós zsákban, ill. palackban.



**4.2.4** A Docefrez oldatos infúziót 4 órán belül fel kell használni és aszeptikus körülmények között kell beadni egyórás infúzió formájában szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on), a szokásos megvilágítási viszonyok mellett.

**4.2.5** Mint minden parenterális oldatot, a Docefrez premix oldatot és oldatos infúziót is használat előtt vizuálisan ellenőrizni kell. A csapadékot tartalmazó oldatot ki kell önteni.

## **5. MEGSEMMISÍTÉS**

Az oldáshoz és a beadáshoz felhasznált összes eszköz megsemmisítését a standard eljárásoknak megfelelően kell elvégezni.

