

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz trihidrát formájában.

20 mg docetaxel 1 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

Ismert hatású segédanyagok: a koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg 0,5 ml vízmentes etanolt tartalmaz (395 mg).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A koncentrátum egy halványsárga vagy barnás-sárga színű oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Emlőcarcinoma

A DOCETAXEL ZENTIVA 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).

DOCETAXEL ZENTIVA doxorubicinnel kombinálva lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésére javallt olyan betegeknél, akik korábban emiatt a betegségük miatt még nem részesültek citotoxikus kezelésben.

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

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

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

#### Nem kissejtes tüdőrák

DOCETAXEL ZENTIVA előzetes kemoterápiás kezelésre nem reagáló, lokálisan előrehaladott vagy

metasztatikus nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére javallt.

DOCETAXEL ZENTIVA ciszplatinnal kombinációban nem eltávolítható, lokálisan előrehaladott vagy metastztatikus nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére javallt olyan betegeknél, akik korábban emiatt a betegségük miatt még nem részesültek kemoterápiás kezelésben.

#### Prosztatocarcinoma

A DOCETAXEL ZENTIVA prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban metastztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma kezelésére javallt.

A DOCETAXEL ZENTIVA androgén deprivációs terápiával (ADT) kombinációban, prednizonnal vagy prednizolonnal, illetve prednizon vagy prednizolon nélkül, metastztatikus, hormonszenzitív prosztata carcinomában szenvedő betegek kezelésére javallt.

#### Gyomor adenocarcinoma

A DOCETAXEL ZENTIVA ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban, metastztatikus gyomor adenocarcinomában – beleértve a gastroesophagealis átmenet adenocarcinómáját – szenvedő betegek kezelésére javallt, akik metastztatikus betegségükre kemoterápiás kezelésben korábban nem részesültek.

#### Fej- és nyaki carcinoma

A DOCETAXEL ZENTIVA 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).

#### Adagolás:

Emlő-, nem kissejtes tüdő-, gyomor- valamint fej- és nyaki carcinoma esetén, ha nem ellenjavallt, *per os* kortikoszteroidot tartalmazó premedikáció alkalmazható, így például 16 mg dexametazon naponta (pl. naponta kétszer 8 mg) 3 napig a docetaxel beadása előtt 1 nappal elkezdve (lásd 4.4 pont).

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma prednizonnal vagy prednizolonnal történő kombinált kezelésekor a javasolt premedikáció 8 mg *per os* dexametazon 12 órával, 3 órával és 1 órával a docetaxel infúzió beadása előtt (lásd 4.4 pont).

Metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinoma kezelésére, prednizonnal vagy prednizolonnal történő kombinált kezeléstől függetlenül, a javasolt premedikáció 8 mg *per os* dexametazon 12 órával, 3 órával és 1 órával a docetaxel infúzió beadása előtt (lásd 4.4 pont).

Profilaktikus céllal G-CSF adható a haematológiai toxicitás kockázatának csökkentésére.

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 mg/m<sup>2</sup>, amit 1 órával az 50 mg/m<sup>2</sup> adagban alkalmazott doxorubicin és az 500 mg/m<sup>2</sup> 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 metastztatikus emlőcarcinomában szenvedő beteg kezelésére a docetaxel ajánlott adagja monoterápiában 100 mg/m<sup>2</sup>. Elsővonalbeli kezelésben a kombinációs terápia ajánlott adagja 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel és 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin.

Trasztuzumabbal kombinálva a docetaxel ajánlott adagja 3 hetenként 100 mg/m<sup>2</sup>, a trastuzumab hetenkénti adása mellett. A pivotális I vizsgálatban az első docetaxel infúziót a trastuzumab első adagját követő napon adták. A soronkövetkező docetaxel adagokat közvetlenül a trastuzumab infúzió befejezése után adták be, amennyiben az előző trastuzumab adag jól tolerálható volt. A trastuzumab adagjával és alkalmazásával kapcsolatban lásd a trastuzumab alkalmazási előírását.

Kapecitabinnal kombinációban a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m<sup>2</sup> 3 hetenként és 1250 mg/m<sup>2</sup> kapecitabin, naponta kétszer (étkezés után 30 percen belül) 2 héten át, amit 1-hetes szünet követ. A kapecitabin dózisának testfelszínnek megfelelő kiszámítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.

#### Nem kissejtes tüdőrák

Nem kissejtes tüdőrák 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>.

#### Prostatacarcinoma

##### *Metasztatikus, kasztrációrezisztens prostatacarcinoma*

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

##### *Metasztatikus, hormonszenzitív prostatacarcinoma*

A docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m<sup>2</sup>, 3 hetenként, 6 cikluson keresztül. 5 mg prednizon vagy prednizolon adható *per os* naponta kétszer, folyamatosan.

#### 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 három hetente 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 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 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 (tehnikailag nem reszekábilis, 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 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 dózisének 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 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-ről 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 1500 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<br>Második esemény: ekkor 20%-kal csökkentse a docetaxel adagját. |
| 4-es fokozatú          | Első esemény: 20%-kal csökkentse a docetaxel és az 5-FU                                                            |

|                                    |                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| hasmenés                           | adagját.<br>Második esemény: kezelés megszakítása.                                                                                                                                                           |
| 3-as fokozatú stomatitis/mucositis | Első esemény: 20%-kal csökkentse az 5-FU adagját<br>Második esemény: az 5-FU alkalmazását hagyja csak abba, minden ismételt kezelési ciklusban.<br>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.<br>Második esemény: 20%-kal csökkentse a docetaxel adagját.                                                         |

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

Az SCCHN pivotális vizsgálatokban, azoknál a betegeknél, akiknél szövödményes 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).

#### Különleges 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 (SGPT (ALAT) és/vagy SGOT (ASAT)) 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 ALAT- és ASAT-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 SGPT (ALAT) és/vagy az SGOT (ASAT) 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.

##### Gyermekek és serdülők

A DOCETAXEL ZENTIVA biztonságosságát és hatásosságát 1 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek nasopharyngealis carcinómájának kezelésében nem igazolták.

A DOCETAXEL ZENTIVA-nak gyermekeknél 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).

##### Az alkalmazás módja

A készítmény elkészítésére és beadására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni

túlérzékenység.

1500 sejt/mm<sup>3</sup>-nél alacsonyabb kiindulási neutrophil granulocytaszámmal rendelkező betegek.

Súlyosan károsodott májműködésű betegek (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**

Előlcarcinoma 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. Prostatatacarcinoma 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)

Doxorubicinnal 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 előlcarcinómájuk miatt TAC adjuváns kezelésben részesülnek. A TAC terápiában részesülő betegeket gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.2 és 4.8 pont).

##### Gastrointestinalis reakciók

Óvatosság ajánlott a neutropeniás betegeknél, különösen a gastrointestinalis komplikációk kialakulása szempontjából veszélyeztetetteknél. Bár az esetek többsége a docetaxelt tartalmazó kezelési séma első vagy második ciklusa során fordult elő, az enterocolitis bármikor kialakulhat, és akár már a betegség kezdetének első napján halálhoz vezethet. A betegeknél gondosan figyelni kell a súlyos gastrointestinalis toxicitás korai tüneteit (lásd 4.2, 4.4 pont Hematológia, 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. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban paklitaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakció alakult ki, nagyobb a kockázata a docetaxel-kezelés során kialakuló túlérzékenységnek, beleértve a súlyos túlérzékenységi reakciókat is. Ezeket a betegeket gondosan ellenőrizni kell a docetaxel-kezelés kezdeti időszakában.

### 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).

Bőrt érintő súlyos mellékhatásokat (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxikus epidermális nekrolízist (TEN), és akut generalizált exantematózus pusztulózist (AGEP), jelentettek docetaxel-kezelés során. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről és szoros megfigyelés alatt kell tartani. Ha ilyen mellékhatásokra utaló jelek és tünetek jelentkeznek, meg kell fontolni a docetaxel-kezelés megszakítását.

### Folyadékretenció

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

### Légzőrendszeri zavarok

Akut respiratórikus distressz szindrómát, intersticiális pneumóniát/pneumonitist, intersticiális tüdőbetegséget, pulmonális fibrózist és légzési elégtelenséget jelentettek, melyek halálos kimenetelűek is lehetnek. Radiációs pneumonitis eseteit jelentették egyidejűleg sugárkezelésben is részesülő betegeknél.

Amennyiben új, vagy romló pulmonális tünetek jelentkeznek, a betegeket gondosan ellenőrizni, azonnal megvizsgálni és megfelelően kezelni kell. A diagnózis felállításáig javasolt a docetaxel-kezelés megszakítása. A korai támogató kezelések segíthetnek az állapot javításában. A docetaxel-kezelés folytatásának előnyeit körültekintően kell mérlegelni.

### Májkárosodásban szenvedő betegek

Azokban a 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxel monoterápiában részesülő betegeknél, akiknél a szérumszintek 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 szérumbilirubinszint meghaladja a normálérték felső határát, és/vagy az SGPT (ALAT) és SGOT (ASAT) 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 SGPT (ALAT) és/vagy az SGOT (ASAT) 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).

#### Kardiotoxicitás

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 kardiális állapotfelmérést kell végezni. A kardiális állapotot a kezelés során mindvégig monitorozni kell (pl. minden harmadik hónapban) elősegítve ezzel az esetlegesen kialakuló kardiális diszfunkció észlelését. További részleteket lásd a trasztuzumab alkalmazási előírásában.

Kamrai arrhythmia, beleértve a kamrai tachycardia (néha fatális kimenetelű) eseteit jelentették a docetaxelt és a doxorubicin, 5-fluorouracil és/vagy ciklofoszafamid kombinált kezelést együtt kapó betegeknél. (lásd 4.8 pont).

Előzetes kardiológiai vizsgálat javasolt.

#### Szembetegségek

Docetaxellel kezelt betegeknél cystoid macula oedema (CMO) eseteit jelentették. Látásromlás esetén a betegeknél azonnali és teljeskörű szemészeti vizsgálatot kell végezni. Amennyiben CMO-t diagnosztizálnak, a docetaxel-kezelést fel kell függeszteni és a megfelelő terápiát el kell kezdeni (lásd 4.8 pont).

#### Második elsődleges rosszindulatú daganatok

Második elsődleges rosszindulatú daganatok megjelenéséről számoltak be, ha a docetaxelt ismerten második elsődleges rosszindulatú daganatok jelentkezésével összefüggő daganatellenes szerekek kombinációban alkalmazták. Második elsődleges rosszindulatú daganatok (köztük akut myeloid leukaemia, myelodysplasias szindróma és non-Hodgkin lymphoma) hónapokkal vagy évekkel a docetaxel tartalmú kezelés után is jelentkezhetnek. A betegeknél monitorozni kell a második elsődleges rosszindulatú daganatokat (lásd 4.8 pont).

#### Egyéb

A kezelés ideje alatt gondoskodni kell, mind férfiak, mind nők esetén a fogamzásgátlásról, illetve férfiak esetén még legalább további 6 hónapig a kezelés befejezését követően (lásd 4.6 pont).

Erős CYP3A4 gátlókkal (pl. ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakinavir, telitromicin és vorikonazol) történő egyttadása elkerülendő (lásd 4.5 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

Neutropenia-val 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. Kimutatták, hogy a TAC protokoll szerint kezelt nyirokcsomó pozitív emlőkarcinómában szenvedő betegeknél a pangásos szívelégtelenség kockázata a kezelést követő első évben magasabb (lásd 4.8 és 5.1 pont).

### 4 vagy több pozitív nyirokcsomó

Mivel az azoknál a betegeknél észlelt előny, akiknek 4 vagy több pozitív nyirokcsomójuk volt, sem a betegségmentes túlélés (disease free survival, DFS) sem a teljes túlélés (overall survival, OS) tekintetében nem volt statisztikailag szignifikáns, a 4 vagy több pozitív nyirokcsomójú betegeknél alkalmazott TAC-kezelés előny/kockázat aránya a végső elemzésnél nem volt teljes mértékben bizonyított (lásd 5.1 pont).

## Idősek

### Óvatosság szükséges emlőcarcinoma adjuváns kezelésekor

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

### Óvatosság kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma adjuváns kezelésekor

Egy háromhetente docetaxel-kezelésben részesülő, 333 beteggel folytatott prosztatacarcinoma 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 perifériális oedema gyakorisága  $\geq 10\%$ -kal nagyobb a 75 éves vagy ennél idősebb betegeknél, mint a 65 évesnél fiatalabbaknál.

### Óvatosság hormonszenzitív prosztatacarcinoma kezelésekor

Egy háromhetente docetaxel-kezelésben részesülő, 545 beteggel folytatott hormonszenzitív prosztatacarcinoma vizsgálatban (STAMPEDE), 296 beteg volt 65 éves vagy idősebb, és 48 beteg volt 75 éves vagy idősebb. A docetaxel-karon több 65 éves vagy idősebb beteg számolt be túlérzékenységi reakcióról, neutropeniáról, anaemiáról, folyadékretencióról, dyspnoéről, körömelváltozásokról mint 65 évesnél fiatalabb beteg. Ezek közül egyik reakció gyakorisága sem érte el a 10%-os különbséget a kontroll karhoz képest. A 75 éves vagy idősebb betegeknél, nagyobb (legalább 10%-kal nagyobb) incidenciával jelentették neutropenia, anaemia, hasmenés, dyspnoe és felső légúti fertőzés előfordulását a fiatalabb betegekhez képest.

### Óvatosság gyomor adenocarcinoma kezelésekor

A gyomorrák vizsgálata során, 300 ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-el 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 idősekben vizsgálatban), 74 beteg 65 éves vagy még idősebb és 4 beteg 75 éves vagy idősebb volt. Az idősekben 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 időseket szigorúan ellenőrizni kell.

#### Segédanyagok

Ez a készítmény 50 térfogat % vízmentes etanolt (alkohol), azaz (legfeljebb 395 mg vízmentes etanolt tartalmaz injekciós üvegenként, ami 10 ml sörrel vagy 4 ml borral megegyező adag.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmatlan.

Terhes vagy szoptató nők, gyermekek és magas rizikófaktorú betegek, pl.: máj betegség vagy epilepszia esetén a készítmény szedése megfontolandó.

Figyelembe kell venni a központi idegrendszerre gyakorolt lehetséges hatásokat.

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

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

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, ketokonazol és eritromicin. Ezért az ilyen gyógyszereket szedő betegek kezelésekor a jelentős kölcsönhatás lehetősége miatt óvatosságra van szükség.

CYP3A4 gátlókkal együtt alkalmazva, a csökkent metabolizmus eredményeként, növekedhet a docetaxel mellékhatások előfordulása. Amennyiben erős CYP3A4 gátlókkal (pl. ketokonazol, itraconazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakinavir, telitromicin és vorikonazol) történő együttadása nem kerülhető el, szoros klinikai megfigyelés indokolt, valamint az erős CYP3A4 gátlóval történő kezelés alatt megoldás lehet a docetaxel adagjának módosítása (lásd 4.4 pont). Egy 7 beteggel végzett farmakokinetikai vizsgálatban a docetaxel és az erős CYP3A4 gátló ketokonazol együttes alkalmazása a docetaxel-clearance jelentős, 49%-os csökkenéséhez vezetett.

A docetaxel farmakokinetikáját prednizon mellett metasztatikus prosztatarákban 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 nagymértékben (95% felett) kötődik a fehérjékhez. Bár a docetaxelnek az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel lehetséges *in vivo* interakciójára vonatkozóan nem végeztek szabályszerű vizsgálatokat; a fehérjéhez szorosan kötődő gyógyszerekkel – mint az eritromicin, diféhidramin, 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 kontrollált vizsgálat korlátozott adatai a docetaxel és a karboplatin közötti kölcsönhatásra utalnak. Docetaxellel kombinációban a karboplatin clearance-e mintegy 50%-kal magasabb volt, mint a karboplatin monoterápia esetén korábban jelentett értékek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

A docetaxel terhes nőknél 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 nőknél alkalmazzák. Ezért a docetaxelt nem szabad alkalmazni a terhesség alatt, kivéve ha az egyértelműen javallt.

A fogamzásképes nőknek azt kell tanácsolni, hogy ne legyenek terhesek docetaxel-kezelés alatt, de ha mégis teherbe esnek, akkor azonnal értesítsék a kezelőorvosukat.

### Szoptatás

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

A szoptatott csecsemőknél jelentkező mellékhatások lehetősége miatt a docetaxel-kezelés ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

### Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A kezelés ideje alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.

### Termékenység

Nem klinikai vizsgálatokban a docetaxelnek genotoxikus hatása van és befolyásolhatja a férfi nemzőképességet (lásd 5.3 pont). Ennek megfelelően docetaxel-kezelésben részesülő férfiak számára a kezelés ideje alatt és azt követően még 6 hónapig nem ajánlott a gyermeknemzés, és javasolt tanácsot kérni a kezelést megelőzően a spermiumok konzerválására vonatkozóan.

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

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Az ebben a gyógyszerben található alkohol mennyisége és a gyógyszer mellékhatásai ronthatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.4 és 4.8 pont). Ezért a betegeket figyelmeztetni kell a gyógyszerben található alkohol mennyiségének és a gyógyszer mellékhatásainak a gépjárművezetésre és a gépek kezelésére gyakorolt lehetséges hatására, valamint azt kell nekik tanácsolni, hogy ne vezessenek, és ne kezeljenek gépeket, ha a kezelés során ilyen mellékhatásokat észlelnek.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

Lehetséges vagy valószínű docetaxel alkalmazásával 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, doxorubicinnal 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.
- 332 (TAX327), 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), doxorubicinnal 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).
- 545 (STAMPEDE vizsgálat), prednizonnal vagy prednizolonnal, és ADT-vel kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.

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 a gyakoriság 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, emlőcarcinómában szenvedő betegekkel folytatott III. fázisú vizsgálatban jelentettek, fel vannak tüntetve (lásd a kapecitabin alkalmazási előírását).

Az ADT-vel és prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált kezelés esetén (STAMPEDE vizsgálat), a docetaxel-kezelés 6 ciklusa során jelentkező, és docetaxel-karon a kontroll karhoz képest legalább 2%-kal magasabb incidenciájú, CTCAE kritériumok szerint értékelt nem kívánatos események szerepelnek.

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 bőr alatti 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 és 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 körömrendellenességeket 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 oedema, ritkábban pleuralis vagy perikardiális folyadékgyülem, ascites és testtömeg-gyarapodás – jelentettek. A perifériás oedema 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).

### A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában DOCETAXEL ZENTIVA 100 mg/m<sup>2</sup> monoterápia esetén

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                                 | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                                          | <b>Gyakori mellékhatások</b>                                                                          | <b>Nem gyakori mellékhatások</b> |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazita-fertőzések                       | Fertőzések (G3/4: 5,7%; beleértve a szepszist és a tüdőgyulladást is, melyek 1,7%-a halálos kimenetelű volt)                 | G4 neutropeniával összefüggő fertőzés (G3/4: 4,6%)                                                    |                                  |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | Neutropenia (G4: 76,4%);<br>Anaemia (G3/4: 8,9%);<br>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%);<br>Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 4%);<br>Ízérzés zavara (súlyos: 0,07%) |                                                                                                       |                                  |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                 |                                                                                                                              | Arrhythmia (G3/4: 0,7%)                                                                               | Szívelégtelenség                 |
| Érbetegségek és tünetek                                         |                                                                                                                              | Hypotonia;<br>Hypertonia;<br>Haemorrhagia                                                             |                                  |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Dyspnoe (súlyos: 2,7%)                                                                                                       |                                                                                                       |                                  |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                          | Stomatitis (G3/4: 5,3%);<br>Hasmenés (G3/4: 4%);<br>Hányinger (G3/4: 4%);<br>Hányás (G3/4: 3%)                               | Székrekedés (súlyos: 0,2%);<br>Hasi fájdalom (súlyos 1%);<br>Gastrointestinalis vérzés (súlyos: 0,3%) | Oesophagitis (súlyos: 0,4%)      |

|                                                                       |                                                                               |                                                                                                                                                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia;<br>Bőrreakció (G3/4: 5,9%);<br>Körömrendellenességek (súlyos: 2,6%) |                                                                                                                                                                                                 |  |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia (súlyos: 1,4%)                                                        | Arthralgia                                                                                                                                                                                      |  |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Folyadékretenció (súlyos: 6,5%);<br>Asthenia (súlyos: 11,2%);<br>Fájdalom     | A beadást követő helyi reakciók;<br>Nem kardiális eredetű mellkasi fájdalom (súlyos: 0,4%)                                                                                                      |  |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                               | G3/4 bilirubinszint emelkedése a vérben (<5%);<br>G3/4 alkalikus foszfátszint emelkedése a vérben (<4%);<br>G3/4 SGOT (ASAT)-szint emelkedése (<3%);<br>G3/4 SGPT (ALAT)-szint emelkedése (<2%) |  |

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinómában DOCETAXEL ZENTIVA 100 mg/m<sup>2</sup> monoterápia esetén

*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%-ánál reverzibilisek voltak. Az események 3 hónapon belül spontán reverzibilisek voltak.

*A bőr és a bőr alatti 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 medián értéke több mint 1000 mg/m<sup>2</sup>, a folyadékretenció reverzibilissé válásáig eltelt idő medián értéke 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 medián értéke: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) a premedikáció nélküli beteghez viszonyítva (a kumulatív dózis medián értéke: 489,7 mg/m<sup>2</sup>), bár egyes betegeknél a kezelés elején is jelentették.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem kissejtes tüdőcarcinómában DOCETAXEL ZENTIVA 75 mg/m<sup>2</sup> monoterápia esetén

| MedDRA – szervrendszerek                 | Nagyon gyakori mellékhatások | Gyakori mellékhatások |
|------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | Fertőzések (G3/4: 5%)        |                       |

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                                       | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                  | <b>Gyakori mellékhatások</b>                  |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek               | Neutropenia (G4: 54,2%);<br>Anaemia (G3/4: 10,8%);<br>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%);<br>Stomatitis (G3/4: 1,7%);<br>Hányás (G3/4: 0,8%);<br>Hasmenés (G3/4: 1,7%) | Székrekedés                                   |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia;<br>Bőrreakció (G3/4: 0,8%)                                                                 | Körömrendellenességek (súlyos: 0,8%)          |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |                                                                                                      | Myalgia                                       |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia (súlyos: 12,4%);<br>Folyadékretenció (súlyos: 0,8%);<br>Fájdalom                            |                                               |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                                                      | G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (<2%) |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában doxorubicinnel kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                         | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                    | <b>Gyakori mellékhatások</b>                 | <b>Nem gyakori mellékhatások</b> |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                | Fertőzés (G3/4: 7,8%)                                                                                  |                                              |                                  |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | Neutropenia (G4: 91,7%);<br>Anaemia (G3/4: 9,4%);<br>Lázás neutropenia;<br>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;<br>Arrhythmia (nem súlyos) |                                  |
| Érbetegségek és tünetek                                 |                                                                                                        |                                              | Hypotonia                        |



| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                                       | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                              | <b>Gyakori mellékhatások</b>                                                                                 | <b>Nem gyakori mellékhatások</b>                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Hányinger (G3/4: 5%);<br>Stomatitis (G3/4: 7,8%);<br>Hasmenés (G3/4: 6,2%);<br>Hányás (G3/4: 5%);<br>Székrekedés |                                                                                                              |                                                                                     |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia;<br>Körömrendellenességek (súlyos: 0,4%);<br>Bőrreakció (nem súlyos)                                    |                                                                                                              |                                                                                     |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |                                                                                                                  | Myalgia                                                                                                      |                                                                                     |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia (súlyos: 8,1%);<br>Folyadékretenció (súlyos: 1,2%);<br>Fájdalom                                         | A beadást követő helyi reakciók                                                                              |                                                                                     |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                                                                  | G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (<2,5%);<br>G3/4 alkalikus foszfátaszint emelkedése a vérben (<2,5%) | G3/4 emelkedett SGOT (ASAT)-szint (<1%);<br>G3/4 emelkedett SGPT (ALAT)-szint (<1%) |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem kissejtes tüdőcarcinomában ciszplatinnal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dóziséjú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                         | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                       | <b>Gyakori mellékhatások</b> | <b>Nem gyakori mellékhatások</b> |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                | Fertőzés (G3/4: 5,7%)                                                                     |                              |                                  |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | Neutropenia (G4: 51,5%);<br>Anaemia (G3/4: 6,9%);<br>Thrombocytopenia (G4: 0,5%)          | Lázás neutropenia            |                                  |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                    | Túlérzékenység (G3/4: 2,5%)                                                               |                              |                                  |
| Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek        | Anorexia                                                                                  |                              |                                  |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                     | Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 3,7%);<br>Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 2%) |                              |                                  |

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                                       | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                | <b>Gyakori mellékhatások</b>                                                                 | <b>Nem gyakori mellékhatások</b>                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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%);<br>Hányás (G3/4: 7,6%);<br>Hasmenés (G3/4: 6,4%);<br>Stomatitis (G3/4: 2%) | Székrekedés                                                                                  |                                                                                                       |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia;<br>Körömrendellenességek (súlyos: 0,7%);<br>Bőrreakció (G3/4: 0,2%)                      |                                                                                              |                                                                                                       |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia (súlyos: 0,5%)                                                                             |                                                                                              |                                                                                                       |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia (súlyos: 9,9%);<br>Folyadékretenció (súlyos: 0,7%);<br>Láz (G3/4: 1,2%)                   | A beadást követő helyi reakciók;<br>Fájdalom                                                 |                                                                                                       |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                                                    | G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (2,1%);<br>G3/4 emelkedett SGPT (ALAT)-szint (1,3%); | G3/4 emelkedett SGOT (ASAT)-szint (0,5%);<br>G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése a vérben (0,3%) |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                                 | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                                                    | <b>Gyakori mellékhatások</b> |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | Neutropenia (G4: 51,5%);<br>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                             | Paresthesia; fejfájás; ízérzés zavara; Hypoaesthesia                                                                                   |                              |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                            | Fokozott könnyezés;<br>kötőhártyagyulladás                                                                                             |                              |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                 |                                                                                                                                        | Szívelégtelenség             |
| Érbetegségek és tünetek                                         | Lymphoedema                                                                                                                            |                              |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Epistaxis; pharyngolanryngealis fájdalom; nasopharyngitis;<br>dyspnoe; köhögés; rhinorrhoea                                            |                              |

|                                                                       |                                                                                                                                            |          |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Hányinger; hasmenés; hányás; székrekedés; stomatitis; dyspepsia; hasi fájdalom                                                             |          |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia; erythema; kiütés; körömrendellenességek                                                                                          |          |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia; arthralgia; végtagfájdalom; csontfájdalom; hátfájás                                                                               |          |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia; perifériás oedema; pyrexia; kimerültség; nyálkahártya gyulladás; fájdalom; influenzaszerű tünetek; mellkasi fájdalom; hidegrázás | Letargia |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         | Súlygyarapodás                                                                                                                             |          |

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinómában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

*Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*

Trasztuzumabot és docetaxelt kapó betegeknél 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).

*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 kombináló karon a betegek 64%-a kapott előzetes antraciklin adjuváns kezelést szemben a docetaxelt egymagában alkalmazó csoport 55%-ával.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinómában kapecitabinnal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

| MedDRA – szervrendszerek                                        | Nagyon gyakori mellékhatások                           | Gyakori mellékhatások                                                |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazita-fertőzések                       |                                                        | Oralis candidiasis (G3/4: <1%)                                       |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | Neutropenia (G3/4: 63%);<br>Anaemia (G3/4: 10%)        | Thrombocytopenia (G3/4: 3%)                                          |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek               | Anorexia (G3/4: 1%);<br>Csökkent étvágy                | Dehidráció (G3/4: 2%)                                                |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             | Ízérzés zavara (G3/4: <1%);<br>Paresthesia (G3/4: <1%) | Szédülés;<br>Fejfájás (G3/4: <1%);<br>Perifériás neuropathia         |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                            | Fokozott könnyezés                                     |                                                                      |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Pharyngolaryngealis fájdalom (G3/4: 2%)                | Dyspnoe (G3/4: 1%);<br>Köhögés (G3/4: <1%);<br>Epistaxis (G3/4: <1%) |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                          | Stomatitis (G3/4: 18%);<br>Hasmenés (G3/4: 14%);       | Gyomortáji fájdalom;<br>Szájszárazság                                |

| MedDRA – szervrendszerek                                              | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                     | Gyakori mellékhatások                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       | Hányinger (G3/4: 6%);<br>Hányás (G3/4: 4%);<br>Székrekedés (G3/4: 1%);<br>Hasi fájdalom (G3/4: 2%);<br>Dyspepsia |                                                                                                   |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Kéz-láb szindróma (G3/4: 24%);<br>Alopecia (G3/4: 6%);<br>Körömrendellenességek (G3/4: 2%)                       | Dermatitis;<br>Erythemás kiütések (G3/4: <1%);<br>Körömszíneződés (6%);<br>Onycholysis (G3/4: 1%) |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia (G3/4: 2%);<br>Arthralgia (G3/4: 1%)                                                                     | Végtagfájdalom (G3/4: <1%);<br>Hátfájás (G3/4: 1%)                                                |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia (G3/4: 3%);<br>Pyrexia (G3/4: 1%);<br>Kimerültség/gyengeség (G3/4: 5%);<br>Perifériás oedema (G3/4: 1%) | Letargia;<br>Fájdalom                                                                             |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                                                                  | Súlycsökkenés;<br>G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (9%)                                    |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinomában prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózísú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

| MedDRA – szervrendszerek                                        | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                     | Gyakori mellékhatások                                                |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                        | Fertőzés (G3/4: 3,3%)                                                                                            |                                                                      |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | Neutropenia (G3/4: 32%);<br>Anaemia (G3/4: 4,9%)                                                                 | Thrombocytopenia (G3/4: 0,6%);<br>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%);<br>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 baltamra funkció (G3/4: 0,3%)                               |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |                                                                                                                  | Epistaxis (G3/4: 0%);<br>Dyspnoe (G3/4: 0,6%);<br>Köhögés (G3/4: 0%) |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                          | Hányinger (G3/4: 2,4%);<br>Hasmenés (G3/4: 1,2%);<br>Stomatitis/pharyngitis (G3/4: 0,9%);<br>Hányás (G3/4: 1,2%) |                                                                      |

| MedDRA – szervrendszerek                                              | Nagyon gyakori mellékhatások                                 | Gyakori mellékhatások                            |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia (G3/4: 6%);<br>Körömrendellenességek (nem súlyos)   | Bőrkiütés hámlással (G3/4: 0,3%);                |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |                                                              | Arthralgia (G3/4: 0,3%);<br>Myalgia (G3/4: 0,3%) |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Kimerültség (G3/4: 3,9%);<br>Folyadékretenció (súlyos: 0,6%) |                                                  |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása magas kockázatú, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus hormonszenzitív prosztatacarcinomában prednizonnal vagy prednizolonnal és ADT-vel kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisu DOCETAXEL terápia esetén (STAMPEDE vizsgálat)

| MedDRA – szervrendszerek                                              | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                                                 | Gyakori mellékhatások                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek               | Neutropenia (G3-4: 12%);<br>Anaemia<br>Lázás neutropenia (G3-4: 15%)                                                                         |                                                                                                                       |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                                  |                                                                                                                                              | Túlérzékenység (G3-4: 1%)                                                                                             |
| Endokrin betegségek és tünetek                                        |                                                                                                                                              | Diabetes (G3-4: 1%)                                                                                                   |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek                     |                                                                                                                                              | Anorexia                                                                                                              |
| Pszichiátriai kórképek                                                | Insomnia (G3: 1%)                                                                                                                            |                                                                                                                       |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                   | Perifériás szenzoros neuropathia (≥G3: 2%) <sup>a</sup><br>Fejfájás                                                                          | Szédülés                                                                                                              |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                                  |                                                                                                                                              | Homályos látás                                                                                                        |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                       |                                                                                                                                              | Hypotensio (G3: 0%)                                                                                                   |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek       | Dyspnoea (G3: 1%)<br>Köhögés (G3: 0%)<br>Felső légúti fertőzés (G3: 1%)                                                                      | Pharyngitis (G3: 0%)                                                                                                  |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Hasmenés (G3: 3%)<br>Stomatitis (G3: 0%)<br>Székrekedés (G3: 0%)<br>Hányinger (G3: 1%)<br>Dyspepsia<br>Hasi fájdalom (G3: 0%)<br>Flatulencia | Hányás (G3: 1%)                                                                                                       |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia (G3: 3%) <sup>a</sup><br>Körömrendellenességek (G3: 1%)                                                                             | Bőrkiütés                                                                                                             |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia                                                                                                                                      |                                                                                                                       |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Letargia (G3-4: 2%);<br>Influenzaszerű tünetek (G3: 0%)<br>Asthenia (G3: 0%)<br>Folyadékretenció                                             | Láz (G3: 1%)<br>Oralis candidiasis<br>Hypocalcaemia (G3: 0%)<br>Hypophosphataemia (G3-4: 1%)<br>Hypokalaemia (G3: 0%) |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél – összevont adatok.

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                                 | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                                               | <b>Gyakori mellékhatások</b>                 | <b>Nem gyakori mellékhatások</b>                                             |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                        | Fertőzés (G3/4: 2,4 %);<br>Neutropeniás fertőzés (G3/4: 2,6%)                                                                     |                                              |                                                                              |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | Anaemia (G3/4: 3%);<br>Neutropenia (G3/4: 59,2%);<br>Thrombocytopenia (G3/4: 1,6%);<br>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%);<br>Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: <0,1%)                                                    | Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%);   | Ájulás (G3/4: 0%);<br>Neurotoxicitás (G3/4: 0%);<br>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%)<br>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%);<br>Stomatitis (G3/4: 6,0%);<br>Hányás (G3/4: 4,2%);<br>Hasmenés (G3/4: 3,4%);<br>Székrekedés (G3/4: 0,5%) | Hasi fájdalom (G3/4: 0,4%)                   |                                                                              |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei              | Alopecia (perzisztáló: <3%);<br>Bőr rendellenességek (G3/4: 0,6%);<br>Köröm rendellenességek (G3/4: 0,4%)                         |                                              |                                                                              |

| MedDRA – szervrendszerek                                              | Nagyon gyakori mellékhatások                                                  | Gyakori mellékhatások                                    | Nem gyakori mellékhatások |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------|
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia (G3/4: 0,7%);<br>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%);<br>Láz (G3/4: NA%);<br>Perifériás oedema (G3/4: 0,2%) |                                                          |                           |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                               | Súlygyarapodás (G3/4: 0%);<br>Súlycsökkenés (G3/4: 0,2%) |                           |

Lehetséges mellékhatások doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dóziséjú DOCETAXEL ZENTIVA adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél

#### *Idegrendszeri betegségek és tünetek*

A TAX 316 vizsgálatban a perifériás szenzoros neuropathia a kezelés során jelentkezett és a követési periódusig fennmaradt a TAC-karon 84 betegnél (11,3%), és a FAC-karon 15 betegnél (2%). A követési periódus végén (átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 10 betegnél (1,3%) a FAC-karon pedig 2 betegnél (0,3%) észleltek perifériás szenzoros neuropathiát.

A GEICAM 9805 vizsgálatban a perifériás szenzoros neuropathia, mely a kezelés során jelentkezett a TAC-karon 10 betegnél (1,9%) és a FAC-karon 4 betegnél (0,8%) maradt fenn a követési periódusig. A követési periódus végén (átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) a FAC-karon pedig 1 betegnél (0,2%) észleltek perifériás szenzoros neuropathiát.

#### *Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*

A TAX 316 vizsgálatban a TAC-karon 26 betegnél (3,5%), míg a FAC-karon 17 betegnél (2,3 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség. Több mint 30 nappal a kezelési periódust követően mindkét karon egy kivételével minden betegnél pangásos szívelégtelenséget diagnosztizáltak. A TAC-karon 2 beteg, míg a FAC-karon 4 beteg halt meg szívelégtelenség miatt.

A GEICAM 9805 vizsgálatban a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) és a FAC-karon is 3 betegnél (0,6 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség a követési időszak alatt. A követési periódus végén (tényleges követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon egy betegnél sem állt fenn pangásos szívelégtelenség és egy beteg meghalt dilatatív cardiomyopathia miatt a TAC-karon, illetve a FAC-karon 1 betegnél (0,2%) észleltek pangásos szívelégtelenséget.

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

A TAX 316 vizsgálatban a TAC-karon 744 betegből 687-nél (92,3%), a FAC-karon pedig 736 betegből 645-nél (87,6%) a kemoterápia befejezése után, a követési időszakig fennálló alopeciáról számoltak be.

A követési periódus végén (a tényleges átlagos követési idő 8 év) 29 TAC betegnél (3,9%) és 16 FAC betegnél (2,2%) jelentettek alopeciát.

A GEICAM 9805 vizsgálatban alopeciáról, mely a kezelés alatt kezdődött és a követési időszakig perzisztált a TAC-karon 49 betegnél (9,2%), a FAC-karon pedig 35 betegnél (6,7%) számoltak be. A vizsgálati készítménnyel összefüggő alopecia a TAC-karon 42 betegnél (7,9%), a FAC-karon pedig 30 betegnél (5,8%) kezdődött vagy romlott a követési időszak alatt. A követési periódus végén (átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) a FAC-karon pedig 1 betegnél (0,2%) észleltek alopeciát.

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

A TAX 316 vizsgálatban amenorrhéát, mely a kezelés során jelentkezett és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig perzisztált, a TAC-karon 744 betegből 202-nél (27,2%) és a FAC-karon 736 betegből 125-nél (17,0%) jelentettek. Amenorrhéát a követési periódus végén (átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 744 betegből 121 betegnél (16,3%) a FAC-karon pedig 86 betegnél (11,7%) észleltek.

A GEICAM 9805 vizsgálatban amenorrhéát, mely a kemoterápia során jelentkezett és a követési periódusig perzisztált a TAC-karon 18 betegnél (3,4%) és a FAC-karon 5 betegnél (17,0%) jelentettek. Amenorrhéa a követési időszak végén (átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon 7 betegnél (1,3%), a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,8%) volt megfigyelhető.

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

A TAX 316 vizsgálatban perifériás oedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig fennmaradt, a TAC-karon 744 betegből 119-nél (16,0%), míg a FAC-karon 736 betegből 23-nál (3,1%) jelentettek. Perifériás oedemát a követési periódus végén (tényleges átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 19 betegnél (2,6%) a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,5%) észleltek.

A TAX 316 vizsgálatban lymphoedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig fennmaradt, a TAC-karon 744 betegből 11-nél (1,5%), és a FAC-karon 736 betegből 1-nél (0,1%) jelentettek. Lymphoedemat a követési periódus végén (tényleges átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 6 betegnél (0,8%) a FAC-karon pedig 1 betegnél (0,1%) észleltek.

A TAX 316 vizsgálatban astheniát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig perzisztált, TAC-karon 744 betegből 236 -nál (31,7%) és a FAC-karon 736 betegből 180-nál (24,5%) jelentettek. Asthenia a követési periódus végén (tényleges átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 29 betegnél (3,9%), a FAC karon pedig 16 betegnél (2,2%) volt megfigyelhető.

A GEICAM 9805 vizsgálatban perifériás oedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a követési periódusig perzisztált, a TAC-karon 4 betegnél (0,8%), míg a FAC-karon 2 betegnél (0,4%) jelentettek. Perifériás oedemát a követési periódus végén (tényleges átlagos követési idő 10 év 5 hónap) a TAC-karon egy betegnél sem észleltek, míg a FAC karon 1 betegnél (0,1%) volt megfigyelhető.

Lymphoedema, mely a kezelés alatt kezdődött a TAC-karon 5 betegnél (0,9%) és a FAC-karon 2 betegnél (0,4%) perzisztált a követési periódusig. Lymphoedemát a követési periódus végén a TAC -karon 4 betegnél (0,8%) a FAC karon pedig 1 betegnél (0,1%) észleltek.

Astheniát, mely a kezelés alatt kezdődött és a a követési időszakig perzisztált a TAC-karon 12 betegnél (2,3%), a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,8%) figyeltek meg. Asthenia a követési periódus végén a TAC-karon 2 betegnél (0,4%), a FAC-karon pedig 2 betegnél (0,4%) volt megfigyelhető.

#### *Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma*

A TAX 316 vizsgálatban a 10 éves követési periódust követően 744 TAC betegből 3-nál (0,4%), míg 736 FAC betegből 1-nél (0,1%) jelentettek akut leukaemiát. A TAC-karon 1 beteg (0,1%) és a FAC-karon is 1 beteg (0,1%) halt meg akut myelod leukémia következtésben a követési periódus alatt (átlagos követési idő 8 év). Myelodysplasia-szindrómát 744 TAC betegből 2 esetben (0,3%), míg 736 FAC betegből 1 esetben (0,2%) észleltek.

A GEICAM 9805 vizsgálatban a 10 éves követési időszakot követően a TAC-kar 532 betege közül 1 betegnél (0,2%) alakult ki akut leukaemia. A FAC-karon nem jelentettek eseteket. Nem diagnosztizáltak myelodysplasiás szindrómát egyik terápiás csoportban sem.

#### *Neutropeniás szövödmények*

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<br/>nélkül<br/>(n = 111)<br/>n (%)</b> | <b>Primer G-CSF profilaxissal<br/>(n = 421)<br/>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-<br>es fokozat) | 2 (1,8)                                                           | 5 (1,2)                                                   |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása gyomor adenocarcinómában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

| MedDRA – szervrendszerek                                   | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                | Gyakori mellékhatások                                                                                               |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                   | Neutropeniás fertőzés;<br>Fertőzés (G3/4: 11,7%)                                                            |                                                                                                                     |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek    | Anaemia (G3/4: 20,9%);<br>Neutropenia (G3/4: 83,2%);<br>Thrombocytopenia (G3/4: 8,8%);<br>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%);<br>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%);<br>Hányinger (G3/4: 16%);<br>Stomatitis (G3/4: 23,7%);<br>Hányás (G3/4: 14,3%)      | Székrekedés (G3/4: 1%);<br>Emésztőrendszeri fájdalom (G3/4: 1%);<br>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%);<br>Körömrendellenességek (G3/4: 0,7%);<br>Hámlás (G3/4: 0%)                    |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók   | Letargia (G3/4: 19%);<br>Láz (G3/4: 2,3%);<br>Folyadékretenció (súlyos/életveszélyes 1%)                    |                                                                                                                     |

Lehetséges mellékhatások gyomor adenocarcinómában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

*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).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása fej és nyaki carcinomában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup>-es dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                                                           | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                  | <b>Gyakori mellékhatások</b>                                                                                                             | <b>Nem gyakori mellékhatások</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazita-fertőzések                                                 | Fertőzés (G3/4: 6,3%);<br>Neutropeniás fertőzés                                                      |                                                                                                                                          |                                  |
| Jó-, 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%);<br>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;<br>Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 0,6%)                                 | Szédülés                                                                                                                                 |                                  |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                                                      |                                                                                                      | Fokozott könnyezés;<br>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%);<br>Stomatitis (G3/4: 4,0%);<br>Hasmenés (G3/4: 2,9%);<br>Hányás (G3/4: 0,6%) | Székrekedés;<br>Oesophagitis/dysphagia /odynophagia (G3/4: 0,6%); Hasi fájdalom;<br>Dyspepsia;<br>Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,6%) |                                  |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                                        | Alopecia (G3/4: 10,9%);                                                                              | Viszkető bőrküetés;<br>Száras bőr;<br>Hámlás (G3/4: 0,6%)                                                                                |                                  |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei                     |                                                                                                      | Myalgia (G3/4: 0,6%)                                                                                                                     |                                  |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók                                  | Letargia (G3/4: 3,4%);<br>Láz (G3/4: 0,6%);<br>Folyadékretenció;<br>Oedema                           |                                                                                                                                          |                                  |

| MedDRA – szervrendszerek                      | Nagyon gyakori mellékhatások | Gyakori mellékhatások | Nem gyakori mellékhatások |
|-----------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei |                              | Súlygyarapodás        |                           |

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

| MedDRA – szervrendszerek                                                                  | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                                                                                              | Gyakori mellékhatások                                                                                          | Nem gyakori mellékhatások<1%-ában fellép |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 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%);<br>Anaemia (G3/4: 12,4%);<br>Thrombocytopenia (G3/4: 4,0%);<br>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%);<br>Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%)                                                                                                         | Szédülés (G3/4: 2,0%);<br>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%);<br>Stomatitis (G3/4: 20,7%);<br>Hányás (G3/4: 8,4%);<br>Hasmenés (G3/4: 6,8%);<br>Oesophagitis/dysphagia /odynophagia (G3/4: 12,0%);<br>Székrekedés (G3/4: 0,4%) | Dyspepsia (G3/4: 0,8%);<br>Gastrointestinalis fájdalom (G3/4: 1,2%);<br>Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,4%) |                                          |

| MedDRA – szervrendszerek                                              | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                         | Gyakori mellékhatások | Nem gyakori mellékhatások <1%-ában fellép |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia (G3/4: 4,0%);<br>Viszkető bőrkiütés                                                         | Száraz bőr;<br>Hámlás |                                           |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |                                                                                                      | Myalgia (G3/4: 0,4%)  |                                           |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Letargia (G3/4: 4,0%);<br>Láz (G3/4: 3,6%);<br>Folyadékretenció (G3/4: 1,2%);<br>Oedema (G3/4: 1,2%) |                       |                                           |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         | Súlycsökkenés                                                                                        |                       | Súlygyarapodás                            |

#### A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

##### *Jóindulatú, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*

Második elsődleges rosszindulatú daganatok (gyakoriság: nem ismert), köztük non-Hodgkin lymphoma jelentkezését figyelték meg, ha a docetaxelt ismerten második elsődleges rosszindulatú daganat jelentkezésével összefüggő daganatellenes szerrel kombinációban alkalmazták. Akut myeloid leukaemia és myelodysplasiás szindróma jelentkezését figyelték meg (gyakoriság: nem ismert) pivotális vizsgálatokban, emlőkarcinómában alkalmazott TAC protokoll esetén.

##### *Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*

Csontvelőszuppresszió és más hematológiai mellékhatásokat jelentettek.

Gyakran szepszissel vagy több szervi elégtelenséggel összefüggésben fellépő disszeminált intravaszkuláris koagulációt (DIC) jelentettek.

##### *Immunrendszeri betegségek és tünetek*

Beszámoltak anaphylaxiás sokk egyes, néha fatális kimenetelű eseteiről.

Docetaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakciókról számoltak be (gyakorisága nem ismert) olyan betegek esetén, akiknek korábban paklitaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakcióik voltak.

##### *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. Docetaxellel kezelt betegeknél cystoid macula oedema (CMO) eseteit jelentették.

##### *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.

Kamrai arrhythmia, beleértve a kamrai tachycardia (gyakoriság nem ismert) néha fatális kimenetelű eseteit jelentették a docetaxelt és a doxorubicin, 5-fluorouracil és/vagy ciklofoszafamid kombinált kezelést együtt kapó betegeknél.

### *Érbetegségek és tünetek*

Ritkán vénás tromboembóliás esetek előfordulásáról számoltak be.

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

Ritkán akut respiratorikus distressz szindrómát, interstitialis pneumoniát/pneumonitist, intersticiális tüdőbetegséget, pulmonalis fibrosist, valamint esetenként halálos légzési elégtelenséget jelentettek. Sugárkezelés okozta pneumonitis ritka eseteit jelentették azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg sugárkezelést is kaptak.

### *Emésztőrendszeri betegségek és tünetek*

Enterocolitis, beleértve colitis, ischemiás colitis és neutropeniás enterocolitis ritka eseteiről számoltak be, potenciálisan halálos kimenetellel (gyakoriság nem ismert).

Gastrointestinalis események következtében jelentkező dehydratio, beleértve az enterocolitist és a gastrointestinalis perforációt is, ritka előfordulását jelentették. Ileus és bélelzáródás ritka eseteit jelentették.

### *Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*

A májgyulladás nagyon ritka eseteit jelentették, melyek néha halálos kimenetelűek voltak, kiváltképp a már előzetesen fennálló májbetegségben szenvedő betegeknél.

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

Lupus erythematosus bőr manifesztációja, hólyagos bőrkiütések, mint erythema multiforme, és bőrt érintő súlyos mellékhatások, köztük Stevens-Johnson-szindróma (SJS), toxikus epidermális nekrolízis (TEN), és akut generalizált exantematózus pusztulózis (AGEP), fordultak elő docetaxel alkalmazása során.

Docetaxel-kezelés során beszámoltak scleroderma-szerű elváltozásokról is, melyeket általában perifériás lymphoedema előz meg. Permanens alopecia (gyakoriság nem ismert) eseteit jelentették.

### *Vese- és húgyúti betegségek és tünetek*

Beszámoltak akut és krónikus veseelégtelenségről. Ezen esetek 20%-ában nem álltak fenn olyan akut veseelégtelenségre hajlamosító rizikó faktorok, mint vesetoxikus gyógyszerek együttes alkalmazása vagy emésztőrendszeri betegségek.

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

A korábban besugárzott területeken ritkán jelentkezhet postirradiációs elváltozás.

Az injekció beadási helyén az ún. „recall-jelenséget” (a docetaxel más helyen történő beadását követő, korábbi extravazáció helyén fellépő bőrreakció ismétlődését) figyelték meg a korábbi extravazáció helyén (gyakorisága nem ismert).

A folyadékretenciót nem kísérték akut oliguriás vagy hypotoniás epizódok. Dehydratiót, illetve pulmonális ödémát ritkán jelentettek.

### *Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek*

Az elektrolit-háztartás egyensúlyzavarának eseteiről számoltak be. Főként kiszáradáshoz, hányáshoz és tüdőgyulladáshoz társult hyponatraemia eseteit jelentették. Hypokalaemiát, hypomagnesaemiát és hypocalcaemiát figyeltek meg, általában emésztőrendszeri zavarok kapcsán, és főképp hasmenés esetén.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

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

#### Hatásmechanizmus

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.

#### Farmakodinámiás hatások

A docetaxel *in vitro* citotoxikus hatásának bizonyult a különféle rágszáló 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 sejtsejtsoron a p-glikoprotein kifejeződésére, amelyet a multidrug rezisztencia gén kódol. *In vivo* a docetaxel széles skálájú daganatellenes hatással rendelkezik az előrehaladott rágszáló és emberi transzplantált tumorokkal szemben.

## Klinikai hatásosság és biztonságosság

### Emlőcarcinoma

#### *DOCETAXEL ZENTIVA 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 betegeknél. A pozitív nyirokcsomók száma (1-3, 4+) alapján történő besorolást követően 1491 beteget randomizáltak. 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 tamoxifént 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. Két interim és egy végső elemzést végeztek. Az első interim elemzést 3 évvel azutánra tervezték, hogy a betegek fele beválasztása került. A második interim elemzést 400 DFS esemény regisztrálása után végezték, mely 55 hónapos követésnek felel meg. A végső elemzésre azután került sor, miután minden beteg elérte a 10 éves követési periódust (kivéve akiknél DFS eseményt jelentettek vagy idő előtt elveszték az utánkövetési időszak során). Az elsődleges hatásossági végpont a betegségmentes túlélés (DFS), míg a másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt.

Végső elemzést végeztek 96 hónapos (medián érték) utánkövetéssel. A TAC vizsgálati csoportban szignifikánsan hosszabb betegségmentes túlélés volt kimutatható a FAC csoporthoz képest. A TAC-kezelésben részesülő betegeknél a 10. évben a relapszusok száma csökkent a FAC-kezelésben részesülőkkel összehasonlítva (39% ill. 45%) ami 6%-os abszolút kockázatsökkenésnek felel meg ( $p = 0,0043$ ). Tíz év elteltével a teljes túlélés szintén szignifikánsan magasabb volt TAC-kezelés esetén a FAC-kezelésben részesülőkkel összehasonlítva (76% ill. 69%), ami 7%-os abszolút halálozási kockázatsökkenést jelent ( $p = 0,002$ ). Mivel az előny a 4 pozitív nyirokcsomójú betegeknél sem a DSF, sem az OS szempontjából nem volt statisztikailag szignifikáns, a pozitív előny/kockázat arány a TAC-kezelésben részesülő 4 pozitív nyirokcsomójú betegeknél a végső elemzésnél nem volt teljes egészében bizonyított.

Összefoglalva, a vizsgálati eredmények pozitív előny/kockázat arányt mutatnak a TAC-karon a FAC-karral összehasonlítva.

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%-os CI | p =    | Relatív hazard* | 95% -os CI | p =    |
| <b>Poz. nyirokcsomók száma</b> |               |                        |           |        |                 |            |        |
| Összes                         | 745           | 0,80                   | 0,68-0,93 | 0,0043 | 0,74            | 0,61-0,90  | 0,0020 |
| 1-3                            | 467           | 0,72                   | 0,58-0,91 | 0,0047 | 0,62            | 0,46-0,82  | 0,0008 |
| 4+                             | 278           | 0,87                   | 0,70-1,09 | 0,2290 | 0,87            | 0,67-1,12  | 0,2746 |

\* az 1-nél kisebb relatív hazard a TAC-kezelés hosszabb betegségmentes túléléssel és teljes túléléssel



kapcsolatos összefüggésére utal a FAC-kezeléssel összehasonlítva

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

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a DOCETAXEL ZENTIVA 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 ZENTIVA I (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 ZENTIVA 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- és/vagy progeszteron-receptor pozitív tumoros betegek mindkét vizsgálati karon napi 20 mg tamoxifént 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.

Egy elsődleges és egy frissített elemzés készült. Az elsődleges elemzés akkor készült, amikor az összes beteg követési ideje 5 évnél hosszabb volt (medián követési idő 77 hónap). A frissített elemzés akkor készült, amikor az összes beteg elérte a 10 éves követési periódust (medián követési idő 10 év és 5 hónap) (kivéve, akiknél DFS/disease free survival/ eseményt jelentettek, vagy, ha idő előtt elvesztek a követés során). Az elsődleges hatásossági végpont a betegségmentes túlélés (DFS), míg a másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt.

A medián követési periódus 77. hónapjában 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 részesülőkhez képest (relatív hazard = 0,68, 95%-os CI (0,49-0,93), p = 0,01). A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél 16,5%-kal csökkent a relapszus kockázata a FAC-kezelésben részesülőkhez képest (relatív hazard = 0,84, 95%-os CI (0,65-1,08), p = 0,1646). A DFS adatok statisztikailag nem voltak szignifikánsak, de a tendencia még mindig a TAC-kezelés javára volt pozitív.

A medián követési periódus 77. hónapjában a teljes túlélés szignifikánsan magasabb volt a TAC-karon, a halálozási kockázatnak a FAC-karon észlelhető viszonyított 24%-os csökkenésével (relatív hazard = 0,76; 95%-os CI (0,46-1,26), p = 0,29). Mindazonáltal a teljes túlélés eloszlása nem különbözött szignifikánsan a két csoportban.

A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél a halálozás kockázatának csökkenése 9%-os volt a FAC-kezelésben részesülő betegekéhez képest (relatív hazard = 0,91, 95%-os CI (0,63-1,32)). A túlélési ráta 93,7% volt a TAC-karon, és 91,4% a FAC-karon, a követési idő 8 éves időpontjában, valamint 91,3% a TAC-karon és 89% a FAC-karon a 10 éves követési időpontban.

A TAC-kezelés előny/kockázat aránya változatlanul pozitív a FAC-kezeléshez képest.

A TAC-kezelésben részesülő betegek alcsoportjai előzetesen meghatározott fő prognosztikai faktorok szerint kerültek elemzésre az elsődleges elemzés idején (a medián követési időpont 77. hónapjában) (lásd az alábbi táblázatot):

Alcsoportok elemzése-Adjuváns terápia nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomás betegekkel végzett vizsgálatban (kezelendő/„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>                              |                                |                        |           |
| Grade 1 (ide tartozik a meg nem határozott grade is) | 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

| Alcsoportok                                                  | TAC<br>(n=539)    | FAC<br>(n=521)    | Relatív házárd<br>(TAC/FAC)<br>(95%-os CI) | p-érték |
|--------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------|---------|
| Megfelelnek a kemoterápia relatív indikációinak <sup>a</sup> |                   |                   |                                            |         |
| Nem                                                          | 18/214<br>(8,4%)  | 26/227<br>(11,5%) | 0,796 (0,434 – 1,459)                      | 0,4593  |
| Igen                                                         | 48/325<br>(14,8%) | 69/294<br>(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 = progesteron-receptor

<sup>a</sup>ER/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

faktoral.

### *DOCETAXEL ZENTIVA monoterápia*

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkilálószerre nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő beteget vizsgáltak, akik az ajánlott, 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxelt kapták három hetente egyszer.

Az alkilálószerre 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 kardiális 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> három hetente). 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 elrendezésű, multicentrikus, randomizált III. fázisú vizsgálatban a docetaxel-monoterápiát és a paklitaxel-terápiát hasonlították össze előrehaladott emlőcarcinómás 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 protokoll szerinti kezelést háromhetente alkalmazták.

Anélkül, hogy a vizsgálat elsődleges végpontját befolyásolta volna - összesített válaszarány (32% vs 25%,  $p = 0,10$ ) – a docetaxel meghosszabbította a progresszióig eltelt medián időt (24,6 hét vs. 15,6 hét,  $p < 0,01$ ), valamint a túlélés medián idejét (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%).

### *DOCETAXEL ZENTIVA doxorubicinnal kombinációban*

Egy nagy, randomizált, III. fázisú vizsgálatot végeztek 429, korábban nem kezelt, metasztatizáló 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 medián idő 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 kardiális 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 szepszis 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 az utánkövetés során is.

#### *DOCETAXEL ZENTIVA 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 ebben a kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatban az immunhisztokémia volt (IHC). A betegek kisebb részében fluoreszcensz 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 trastuzumab <sup>1</sup><br>n = 92 | docetaxel <sup>1</sup><br>n = 94 |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------|
| Válaszarány<br>(95%-os CI)                               | 61%<br>(50-71)                                  | 34%<br>(25-45)                   |
| A reagálás középideje (hónap)<br>(95%-os CI)             | 11,4<br>(9,2-15,0)                              | 5,1<br>(4,4-6,2)                 |
| A progresszióig eltelt medián idő (hónap)<br>(95%-os CI) | 10,6<br>(7,6-12,9)                              | 5,7<br>(5,0-6,5)                 |
| A túlélés medián ideje (hónap)<br>(95%-os CI)            | 30,5 <sup>2</sup><br>(26,8-nm)                  | 22,1 <sup>2</sup><br>(17,6-28,9) |

“nm”: nem megbecsülhető vagy még nem érték el

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

<sup>2</sup>A túlélés becsült medián ideje

#### *DOCETAXEL ZENTIVA 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 citotoxikus kemoterápia – például antraciklint tartalmazó – sikertelenségét követően. Ebben a vizsgálatban 255 beteget randomizáltak a docetaxellel (75 mg/m<sup>2</sup> egyórás infúzióban három hetente) 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 három hetente). A túlélés a docetaxel + kapecitabin kombinációs karban jobb volt (p = 0,0126). A túlélés medián ideje 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 progresszióig eltelt idő a docetaxel + kapecitabin karban volt jobb (p < 0,0001). A progresszióig eltelt medián idő 186 nap (docetaxel + kapecitabin), illetve 128 nap volt (csak docetaxel).

#### *Nem kissejtes tüdőrák*

*Előzetes kemoterápiás kezelésben részesült betegek, sugárterápiával vagy anélkül*

A III. fázisú vizsgálatokban az előzetesen már kezelt betegeknel 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-karon (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 gyógyszerkészítmények használata (p = 0,06), valamint a sugárterápia (p < 0,01). Az általános válaszarány 6,8% volt az értékelhető betegeknel, a válasz átlagos időtartama 26,1 hét volt.

*DOCETAXEL ZENTIVA platina származékokkal kombinációban előzetes kemoterápiában nem részesült betegeknel*

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 három hetente (TCis), 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 (VCis).

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

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

\*A többszörös összehasonlításokhoz korrigálva, és a statifikációs tényezőkhöz (a betegség stádiuma, a kezelési régió) korrigálva, az értékelhető betegcsoport 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 hasonlónak, sem rosszabbnak nem bizonyult a referencia kezelésként alkalmazott VCis kombinációval összehasonlítva.

Prosztatacarcinoma

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma

A docetaxel prednizonnal vagy prednizolonnal való kombinációjának biztonságosságát és hatásosságát metastatikus kasztrációrezisztens prosztatarákban szenvedő betegek esetében randomizált

multicentrikus III. fázisú vizsgálatban (TAX 327) 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 teljes túlélést mutattak azokhoz a betegekhez képest, akiket mitoxantronnal kezeltek. A heti adagolású docetaxel-karon tapasztalható túlélésnövekedés nem volt szignifikáns a mitoxantron kontroll karon tapasztaltakhoz képest. A különböző docetaxel-karok hatásossági végponjait a kontroll karral szemben a következő táblázat foglalja össze:

:

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

<sup>†</sup>Réteges log rang-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.

#### Metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinoma

##### *STAMPEDE vizsgálat*

A szokásos (ADT) kezeléssel együtt alkalmazott docetaxel biztonságosságát és hatásosságát értékelték magas kockázatú, lokálisan előrehaladott vagy metastatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinómában, szenvedő betegeknél, egy randomizált, multicentrikus, több karú, sokfázisú (multi-arm multi-stage, MAMS), „döccenésmentes” (seamless) II./III. fázisú vizsgálatban (STAMPEDE – MRC PR08). Összesen 1776 férfit soroltak be az alábbi kezelési karokra:

- Szokásos kezelés + 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel, 3 hetenként, 6 cikluson keresztül alkalmazva
- Szokásos kezelés önmagában

A docetaxelt kombinációban alkalmazták napi 2×5 mg prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban alkalmazták, folyamatosan.

A 1776 randomizált beteg közül, 1086 (61%) szenvedett metasztatikus betegségben, 362-t randomizáltak szokásos kezeléssel kombinációban alkalmazott docetaxel-kezelésre, és 724-en kapták a szokásos kezelést önmagában.

Ezeknél a metasztatikus prosztatarákban szenvedő betegeknél, a medián teljes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a docetaxel kezelési csoportban, mint a szokásos kezelést önmagában kapó csoportban. Ez 19 hónappal hosszabb medián teljes túlélést jelentett a docetaxellel kombinációban alkalmazott szokásos kezelés esetén (HR = 0,76, 95%-os CI = 0,62-0,92, p = 0,005).

A metasztatikus prosztatacarcinómában szenvedő betegeknél, a docetaxel-karon megfigyelt hatásszassági eredményeket a kontroll karhoz képest a lenti táblázat összegzi:

A prednizonnal vagy prednizolonnal és szokásos kezeléssel kombinációban alkalmazott docetaxel hatásszassági eredményei metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinómában szenvedő betegeknél (STAMPEDE)

| Végpont                                                     | Docetaxel + szokásos kezelés | Szokásos kezelés önmagában |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Metasztatikus prosztatacarcinómában szenvedő betegek száma  | 362                          | 724                        |
| Medián teljes túlélés (hónap)                               | 62                           | 43                         |
| 95%-os CI                                                   | 51-73                        | 40-48                      |
| Korrigált relatív hazard                                    |                              | 0,76                       |
| 95%-os CI                                                   |                              | (0,62-0,92)                |
| p-érték <sup>a</sup>                                        |                              | 0,005                      |
| Recidívamentes túlélés (Failure-Free survival) <sup>b</sup> |                              |                            |
| Medián (hónap)                                              | 20,4                         | 12                         |
| 95%-os CI                                                   | 16,8-25,2                    | 9,6-12                     |
| Korrigált relatív hazard                                    |                              | 0,66                       |
| 95%-os CI                                                   |                              | (0,57-0,76)                |
| p-érték <sup>a</sup>                                        |                              | < 0,001                    |

<sup>a</sup>A p-értéket a valószínűségi hányados teszt (likelihood ratio teszt) alapján számolták, a stratifikációs faktorokhoz igazították (kivéve centrumban és tervezett hormonkezelés esetén), és a vizsgálati időszak alapján stratifikálták

<sup>b</sup>Recidívamentes túlélés (Failure-Free survival): a randomizálástól a következők legalább egyikének első igazolásáig eltelt idő: biokémiai recidíva (definíció szerint a 24 héten belüli legalacsonyabb PSA érték 50%-os emelkedése, ami 4 ng/ml feletti érték, és ezt ismételt vizsgálat vagy kezelés igazolta); lokális progresszió a nyirokcsomókban vagy távoli metasztázist jelentő progresszió; csontrendszeri érintő esemény; vagy prosztatacarcinoma okozta halál.

#### CHAARTED vizsgálat

Az androgén deprivációs terápia (ADT) kezdetekor alkalmazott docetaxel biztonságosságát és hatásszasságát értékelték metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinómában szenvedő betegeknél, egy randomizált, III. fázisú, multicentrikus vizsgálatban (CHAARTED). Összesen 790 beteget soroltak be 2 kezelési csoportba:

- ADT + 75mg/m<sup>2</sup> docetaxel az ADT kezdetekor alkalmazva, 3 hetenként, 6 cikluson át
- ADT önmagában

A medián teljes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a docetaxel kezelési csoportban, mint az ADT-t önmagában kapó csoportban. Ez 13,6 hónappal hosszabb medián teljes túlélést jelentett a docetaxellel

kombinációval alkalmazott ADT esetén (relatív hazard [HR] = 0,61, 95%-os konfidencia intervallum [CI] = 0,47-0,80, p = 0,0003).

A docetaxel-kar hatásossági eredményeit a kontroll karhoz képest a lenti táblázat összegzi:

A docetaxel és az ADT kombináció alkalmazásának hatássósága metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinómában szenvedő betegeknél (CHAARTED)

| Végpont                                                                        | Docetaxel + ADT | ADT önmagában |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------|
| Betegek száma                                                                  | 397             | 393           |
| Medián teljes túlélés (hónap)                                                  |                 |               |
| Minden beteg                                                                   | 57,6            | 44,0          |
| 95%-os CI                                                                      | 49,1-72,8       | 34,4-49,1     |
| Korrigált relatív hazard                                                       | 0,61            | --            |
| 95%-os CI                                                                      | (0,47-0,80)     | --            |
| p-érték <sup>a</sup>                                                           | 0,0003          | --            |
| Progressziómentes túlélés                                                      |                 |               |
| Medián (hónap)                                                                 | 19,8            | 11,6          |
| 95%-os CI                                                                      | 16,7-22,8       | 10,8-14,3     |
| Korrigált relatív hazard                                                       | 0,60            | --            |
| 95%-os CI                                                                      | 0,51-0,72       | --            |
| p-érték*                                                                       | P<0,0001        | --            |
| PSA válasz** a 6. hónapnál – N(%)                                              | 127 (32,0)      | 77 (19,6)     |
| p-érték <sup>a*</sup>                                                          | < 0,0001        | --            |
| PSA válasz** a 12. hónapnál – N(%)                                             | 110 (27,7)      | 66 (16,8)     |
| p-érték <sup>a*</sup>                                                          | < 0,0001        | --            |
| Kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma jelentkezéséig eltelt idő <sup>b</sup> |                 |               |
| Medián (hónap)                                                                 | 20,2            | 11,7          |
| 95%-os CI                                                                      | (17,2-23,6)     | (10,8-14,7)   |
| Korrigált relatív hazard                                                       | 0,61            | --            |
| 95%-os CI                                                                      | (0,51-0,72)     | --            |
| p-érték <sup>a*</sup>                                                          | <0,0001         | --            |
| Klinikai progresszióig eltelt idő <sup>c</sup>                                 |                 |               |
| Medián (hónap)                                                                 | 33,0            | 19,8          |
| 95%-os CI                                                                      | (27,3-41,2)     | (17,9-22,8)   |
| Korrigált relatív hazard                                                       | 0,61            | --            |
| 95%-os CI                                                                      | (0,50-0,75)     | --            |
| p-érték <sup>a*</sup>                                                          | < 0,0001        | --            |

<sup>a</sup> Az eseményig eltelt idő változói: rétegzett log-rank próba.

Válaszarány változói: Fisher-féle egzakt próba

\* p-érték leíró céllal.

\*\* PSA válasz: prosztataspecifikus antigén válasz: PSA-szint < 0,2 ng/ml, két egymást követő alkalommal, legalább 4 hét eltéréssel mérve.

<sup>b</sup> Kasztációrezisztens prosztatacarcinoma jelentkezéséig eltelt idő = a randomizációtól a PSA progresszióig vagy a klinikai progresszióig (azaz: tüneteket okozó csontmetasztázisok súlyosbodása, progresszió a szolid tumorokban a hatást mérő kritériumok [Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST] alapján, vagy a daganat miatt bekövetkezett klinikai állapotromlás a vizsgáló értékelése szerint) eltelt idő, amelyik előbb teljesül.

<sup>c</sup> A klinikai progresszióig eltelt idő = a randomizációtól a klinikai progresszióig eltelt idő (tüneteket okozó csontmetasztázisok súlyosbodása, progresszió a RECIST kritériumok alapján, vagy a daganat miatt bekövetkezett klinikai állapotromlás a vizsgáló értékelése szerint).

Gyomor adenocarcinoma



Egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált vizsgálatot végeztek, hogy értékeljék a docetaxel biztonságosságát és a hatásosságát, metasztatikus gyomor adenocarcinómában – beleértve a gastroesophagealis junkció 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 ciklusok 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 kockázatsökkenése 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 eredményeket a következő táblázatban foglalták össze.

A docetaxel hatásossága gyomor adenocarcinómában szenvedő betegek kezelésében

| <b>Végpont</b>                                                  | <b>TCF</b><br>n = 221            | <b>CF</b><br>n = 224 |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------|
| A progresszióig eltelt medián idő (hónap)<br>(95%-os CI)        | 5,6<br>(4,86-5,91)               | 3,7<br>(3,45-4,47)   |
| Relatív házard<br>(95%-os CI)<br>*p-érték                       | 1,473<br>(1,189-1,825)<br>0,0004 |                      |
| A túlélés medián ideje (hónap)<br>(95%-os CI)                   | 9,2<br>(8,38-10,58)              | 8,6<br>(7,16-9,46)   |
| 2 éves becült érték (%)                                         | 18,4                             | 8,8                  |
| Relatív házard<br>(95%-os CI)<br>*p-érték                       | 1,293<br>(1,041-1,606)<br>0,0201 |                      |
| Összesített válaszarány (CR+PR) (%)                             | 36,7                             | 25,4                 |
| p-érték                                                         | 0,0106                           |                      |
| Betegség progressziója mint a legjobb<br>Összesített Válasz (%) | 16,7                             | 25,9                 |

\*Nem rétegzett log rang-próba

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

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

Összességében, az életminőség (QoL) és a klinikai előnyre 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 elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban (TAX323) 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 a 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 protokoll szerinti kezelést három hetes 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 progrediált, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően (PF/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 protokoll szerinti kezelést három hetes 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 progrediált, 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/hiperfrakcionált sugárkezeléssel (naponta kétszer, a besugárzások között 6 óra szünettel, öt napon keresztül) végezték. A gyorsított séma esetén 70 Gy, a hiperfrakcionált kezelés esetén 74 Gy volt az ajánlott teljes sugárdózis. A TPF-karon szereplő betegek 10 napon keresztül napi kétszer, szájon át alkalmazott 500 mg ciprofloxacinnal 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) 33,7 hónapos (medián érték) utánkövetési időszak esetén. A teljes túlélés medián ideje, mely a mortalitás kockázatának 28%-os csökkenésével ( $p = 0,0128$ ) járt, szintén szignifikánsan hosszabb volt a TPF-karon, mint a PF-karon (teljes túlélés medián ideje: 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 (kezelendő – intention-to-treat – értékelés)

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

|                                            |                               |
|--------------------------------------------|-------------------------------|
| Relatív hazard<br>(95%-os CI)<br>**p-érték | 0,72<br>(0,52-0,99)<br>0,0457 |
|--------------------------------------------|-------------------------------|

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

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

\*\* Nem rétegzett log rang-próba

\*\*\* Khí-négyzet teszt

#### *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 előny paraméterek*

A performance status skála, melynek a fej- és nyak alsó részét alkalmazták annak megállapítására, hogy milyen a beszéd érthetősége, étkezés nyilvános helyen, szokványos táplálkozás lehetősége, szignifikánsan kedvezőbb értékeket mutatott a TPF-karon szereplő betegek esetén, mint a PF-karon lévőkénél.

A WHO performance status szerint az állapotromlás első jeléig eltelt medián idő szignifikánsan 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 elrendezésű, III. fázisú klinikai vizsgálatban (TAX324) értékelték lokálisan előrehaladott fej- és nyaki squamosus carcinómában (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 rezekábilis 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 lévő 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 protokoll szerinti kezelést 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 protokoll szerinti kezelést 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 lévő 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%-os konfidencia intervallum (CI) = 0,54 – 0,90), szignifikánsan hosszabb volt (log rang-próba,  $p = 0,0058$ ) a docetaxelt tartalmazó kezelési séma esetén a PF-karral összehasonlítva (teljes túlélés medián ideje: 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 medián idejét illetően (TPF-re 35,5 hónap és a PF-re 13,1). Ez szintén statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, 0,71-es HR; 95%-os CI 0,56-0,90; log-rank teszt p = 0,004. A hatásossági eredményeket a következő táblázat mutatja be:

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

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

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

\* Nem korrigált rétegzett log rang-próba

\*\* Nem korrigált rétegzett log rang-próba, többszörös összehasonlításra nem korrigálva

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

NA - nem értelmezhető

## Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a DOCETAXEL ZENTIVA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőcarcinoma, nem kissejtes tüdőcarcinoma, prosztatacarcinoma, gyomorcarcinoma továbbá feji és nyaki carcinoma esetén, kivéve a II-es és III-as típusú kevésbé differenciált nasopharingealis carcinomát (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A docetaxel farmakokinetikai tulajdonságait daganatos betegeknél 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 fázisra pedig 11,1 órás felezési idővel. A késői szakasz részben annak tulajdonítható, hogy a docetaxel viszonylag lassan áramlik ki a perifériás eloszlási térből.

## Eloszlás

A 100 mg/m<sup>2</sup>-es adag egyórás infúzióban történő alkalmazása után 3,7 mikrogramm/ml-es átlagos plazmacsúcscsintet kaptak, a megfelelő AUC pedig 4,6 óra×mikrogramm/ml volt. A teljes test clearance medián értéke 21 l/h/m<sup>2</sup>, a dinamikus egyensúlyi (steady state) megoszlási tére pedig 113 l volt. A teljestest-clearance interindividuális variabilitása megközelítőleg 50%-os volt. A docetaxel több mint 95%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

## Elimináció

Három daganatos betegnél végeztek vizsgálatot <sup>14</sup>C-docetaxellel. A docetaxel a terc-butil-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.

## Különleges betegcsoportok

### *Kor és nem*

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.

### *Májkárosodás*

Kis számú beteg (n = 23) esetében, akik enyhe, illetve közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedtek (ALAT, ASAT ≥ 1,5× és az alkalikus foszfatáz ≥ 2,5× nagyobb mint a normál érték felső határa) a teljes clearance átlagosan 27%-kal csökkent (lásd 4.2 pont).

### *Folyadékretenció*

Enyhe vagy közepes fokú folyadékretenció esetén a docetaxel-clearance nem változott, súlyos folyadékretencióban szenvedő betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

## Kombinált kezelés

### *Doxorubicin*

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.

### *Kapecitabin*

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.

### *Ciszplatin*

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

### *Ciszplatin és 5-fluoruracil*

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

### *Prednizon és dexametazon*

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

### *Prednizolon*

Nem észlelték a prednizolonnak a docetaxel farmakokinetikájára gyakorolt hatását.

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

A docetaxel karcinogén potenciálját nem vizsgálták.

A docetaxel *in vitro* micronucleus és kromoszóma aberrációs próbákban a CHO-K1 sejtekben, és *in vivo* micronucleus teszt 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 rágszálókban 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**

Poliszorbát 80.  
Vízmentes etanol  
Citromsav

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Bontatlan injekciós üveg

2 év

#### Az injekciós üveg felnyitása után

Minden injekciós üveg csak egyszeri használatra alkalmas és felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felbontást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

#### Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően

Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aseptikus körülmények között kell elvégezni és a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a feloldást / hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

A docetaxel infúziós oldatot ajánlás szerint hozzáadva az infúziós zsák tartalmához, az oldat 25°C alatt tárolva 6 órán keresztül stabil marad. Hat órán belül fel kell használni (beleértve azt az egy óras időtartamot is, ameddig az intravénás infúzió beadása tart).

Az ajánlások szerint elkészített infúziós oldat felhasználás alatti fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes infúziós zsákban, 2-8°C között, 48 óráig tárolva igazolták.

A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

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

1 ml koncentrátumot tartalmazó 7 ml-es átlátszó (I-es típusú) injekciós üveg zöld alumínium kupakkal és zöld lepattintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 db injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

A DOCETAXEL ZENTIVA daganatellenes szer, ezért a többi potenciálisan toxikus vegyülethez hasonlóan a DOCETAXEL ZENTIVA oldat kezelése és elkészítése során óvatosságra van szükség. Kesztyű használata javasolt.

Amennyiben a DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a nyálkahártyákkal, akkor azokat vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

##### *Az infúziós oldat elkészítése*

**NE használjon egyéb olyan docetaxel tartalmú gyógyszerkészítményt ezzel a gyógyszerrel együtt (DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).**

**A DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot NEM szükséges oldószerrel előzetesen feloldani, a készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra.**

Minden egyes injekciós üveg egyszeri felhasználásra alkalmas és azonnal fel kell használni.

Amennyiben az injekciós üvegeket hűtve tárolják, a szükséges mennyiségű DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt felhasználás előtt 5 percig tartsa 25°C alatt. Szükséges lehet több DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátum alkalmazása a szükséges adag beadásához. Aseptikus körülmények között, kalibrált 21G tűvel ellátott fecskendővel vegye ki a DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátum szükséges mennyiségét.

**A „DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/ 1 ml”-t tartalmazó injekciós üvegben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.**

A DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátumot 5%-os glükóz oldatot vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba kell injektálni egyszeri injektálással (egy beszúrással).

Amennyiben 200 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, alkalmazzon nagyobb infúziós térfogatot annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne haladja meg.

Az infúziós zsákban vagy palackban lévő infúziós oldatot kézzel, ringató mozdulatokkal össze kell keverni.

Az infúziós zsákban lévő oldatot 25°C alatt tárolva, 6 órán belül fel kell használni, melybe beleértendő az 1 óras időtartam amíg a beteg az infúziót kapja.

Mint minden parenterális készítményt, a DOCETAXEL ZENTIVA infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani

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

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Csehország

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

EU/1/07/384/003

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. április 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. április 20.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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



## 1. A GYÓGYSZER NEVE

DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz trihidrát formájában.  
80 mg docetaxel 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

Ismert hatású segédanyag: a koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg 2 ml vízmentes etanolt tartalmaz (1,58 g).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).  
A koncentrátum egy halványsárga vagy barnás-sárga színű oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Emlőcarcinoma

A DOCETAXEL ZENTIVA 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).

DOCETAXEL ZENTIVA doxorubicinnel kombinálva lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésére javallt olyan betegeknél, akik korábban emiatt a betegségük miatt még nem részesültek citotoxikus kezelésben.

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

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

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

#### Nem kissejtes tüdőrák

DOCETAXEL ZENTIVA előzetes kemoterápiás kezelésre nem reagáló, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére javallt.

DOCETAXEL ZENTIVA ciszplatinnal kombinációban nem eltávolítható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére javallt olyan betegeknél, akik korábban emiatt a betegségük miatt még nem részesültek kemoterápiás kezelésben.

#### Prosztatacarcinoma

A DOCETAXEL ZENTIVA prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma kezelésére javallt.

A DOCETAXEL ZENTIVA androgén deprivációs terápiával (ADT) kombinációban, prednizonnal vagy prednizolonnal, illetve prednizon vagy prednizolon nélkül, metasztatikus, hormonszenzitív prosztata carcinomában szenvedő betegek kezelésére javallt.

#### Gyomor adenocarcinoma

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

#### Fej- és nyaki carcinoma

A DOCETAXEL ZENTIVA 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).

#### Adagolás:

Emlő-, nem kissejtes tüdő-, gyomor- valamint fej- és nyaki carcinoma esetén, ha nem ellenjavallt, *per os* kortikoszteroidot tartalmazó premedikáció alkalmazható, így például 16 mg dexametazon naponta (pl. naponta kétszer 8 mg) 3 napig, a docetaxel beadása előtt 1 nappal elkezdve (lásd 4.4 pont). Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma prednizonnal vagy prednizolonnal történő kombinált kezelésekor a javasolt premedikáció 8 mg *per os* dexametazon 12 órával, 3 órával és 1 órával a docetaxel infúzió beadása előtt (lásd 4.4 pont).

Metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinoma kezelésére, prednizonnal vagy prednizolonnal történő kombinált kezeléstől függetlenül, a javasolt premedikáció 8 mg *per os* dexametazon 12 órával, 3 órával és 1 órával a docetaxel infúzió beadása előtt (lásd 4.4 pont).

Profilaktikus céllal G-CSF adható a haematológiai toxicitás kockázatának csökkentésére.

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 mg/m<sup>2</sup>, amit 1 órával az 50 mg/m<sup>2</sup> adagban alkalmazott doxorubicin és az 500 mg/m<sup>2</sup> 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 mg/m<sup>2</sup>. Elsővonalbeli kezelésben a kombinációs terápia ajánlott adagja 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel és 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin.

Trasztuzumabbal kombinálva a docetaxel ajánlott adagja 3 hetenként 100 mg/m<sup>2</sup>, a trastuzumab hetenkénti adása mellett. A pivotális vizsgálatban az első docetaxel infúziót a trastuzumab első adagját követő napon adták. A soronkövetkező docetaxel adagokat közvetlenül a trastuzumab infúzió befejezése után adták be, amennyiben az előző trastuzumab adag jól tolerálható volt. A trastuzumab adagjával és alkalmazásával kapcsolatban lásd a trastuzumab alkalmazási előírását.

Kapecitabinnal kombinációban a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m<sup>2</sup> 3 hetenként és 1250 mg/m<sup>2</sup> kapecitabin, naponta kétszer (étkezés után 30 percen belül) 2 héten át, amit 1-hetes szünet követ. A kapecitabin dózisának testfelszínnek megfelelő kiszámítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.

#### Nem kissejtes tüdőrák

Nem kissejtes tüdőrák 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>.

#### Prostatacarcinoma

##### *Metasztatikus, kasztrációrezisztens prostatacarcinoma*

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

##### *Metasztatikus, hormonszenzitív prostatacarcinoma*

A docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m<sup>2</sup>, 3 hetenként, 6 cikluson keresztül. 5 mg prednizon vagy prednizolon adható *per os* naponta kétszer, folyamatosan.

#### 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 három hetente 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 (tehnikailag nem reszekábilis, 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 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 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 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 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-ről 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 1500 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<br>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.<br>Második esemény: kezelés megszakítása.                                                                                                   |
| 3-as fokozatú stomatitis/mucositis | Első esemény: 20%-kal csökkentse az 5-FU adagját<br>Második esemény: az 5-FU alkalmazását hagyja csak abba, minden ismételt kezelési ciklusban.<br>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.<br>Második esemény: 20%-kal csökkentse a docetaxel adagját.                                                         |

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

Az SCCHN pivotális 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).

#### Különleges 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 (SGPT (ALAT) és/vagy SGOT (ASAT)) 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 ALAT- és ASAT-szint 3,5-szer, az alkalikus foszfatázszint 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 SGPT (ALAT) és/vagy az SGOT (ASAT) szintje a normálérték felső határának 1,5-szeresénél nagyobb volt, összefüggésben a normálérték felső határának 2,5-szeresénél magasabb alkalikus foszfatázszinttel 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.

##### Gyermekek és serdülők

A DOCETAXEL ZENTIVA biztonságosságát és hatásosságát 1 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek nasopharyngealis carcinómájának kezelésében nem igazolták.

A DOCETAXEL ZENTIVA-nak gyermekeknél 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).

##### Az alkalmazás módja

A készítmény elkészítésére és beadására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

1500 sejt/mm<sup>3</sup>-nél alacsonyabb kiindulási neutrophil granulocytaszámmal rendelkező betegek.

Súlyosan károsodott májműködésű betegek (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. Prostatatacarcinoma 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).

Doxorubicinnal 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).

#### Gastrointestinalis reakciók

Óvatosság ajánlott a neutropeniás betegeknél, különösen a gastrointestinalis komplikációk kialakulása szempontjából veszélyeztetetteknél. Bár az esetek többsége a docetaxelt tartalmazó kezelési séma első vagy második ciklusa során fordult elő, az enterocolitis bármikor kialakulhat, és akár már a betegség kezdetének első napján halálhoz vezethet. A betegeknél gondosan figyelni kell a súlyos gastrointestinalis toxicitás korai tüneteit (lásd 4.2, 4.4 pont Hematológia, 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 kezelést alkalmazását. Azok a betegek, akikben súlyos túlérzékenységi reakció alakult ki, nem kaphatnak ismételt docetaxel kezelést. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban paklitaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakció alakult ki, nagyobb a kockázata a docetaxel-kezelés során kialakuló túlérzékenységnek, beleértve a súlyos túlérzékenységi reakciókat is. Ezeket a betegeket gondosan ellenőrizni kell a docetaxel-kezelés kezdeti időszakában.

### 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).

Bőrt érintő súlyos mellékhatásokat (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxikus epidermális nekrolízist (TEN), és akut generalizált exantematózus pustulózist (AGEP), jelentettek docetaxel-kezelés során. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről és szoros megfigyelés alatt kell tartani. Ha ilyen mellékhatásokra utaló jelek és tünetek jelentkeznek, meg kell fontolni a docetaxel-kezelés megszakítását.

### Folyadékretenció

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

### Légzőrendszeri zavarok

Akut respiratórikus distressz szindrómát, intersticiális pneumóniát/pneumonitist, intersticiális tüdőbetegséget, pulmonális fibrózist és légzési elégtelenséget jelentettek, melyek halálos kimenetelűek is lehetnek. Radiációs pneumonitis eseteit jelentették egyidejűleg sugárkezelésben is részesülő betegeknél.

Amennyiben új, vagy romló pulmonális tünetek jelentkeznek, a betegeket gondosan ellenőrizni, azonnal megvizsgálni és megfelelően kezelni kell. A diagnózis felállításáig javasolt a docetaxel-kezelés megszakítása. A korai támogató kezelések segíthetnek az állapot javításában. A docetaxel-kezelés folytatásának előnyeit körültekintően kell mérlegelni.

### Májkárosodásban szenvedő betegek

Azokban a  $100 \text{ mg/m}^2$  docetaxel monoterápiában részesülő betegeknél, akiknél a szérumbilirubin 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  $75 \text{ mg/m}^2$  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 normálérték felső határát, és/vagy az SGPT (ALAT) és SGOT (ASAT) 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 ciszplatín és 5-fluorouracil kezelésénél a

döntő klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél az SGPT (ALAT) és/vagy az SGOT (ASAT) szintje a normálérték felső határának 1,5-szeresénél nagyobb volt, összefüggésben a normálértéknél felső határának 2,5-szeresénél magasabb alkalikus foszfatázszinttel 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).

#### Kardiotoxicitás

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 kardiális állapotfelmérést kell végezni. A kardiális állapotot a kezelés során mindvégig monitorozni kell (pl. minden harmadik hónapban) elősegítve ezzel az esetlegesen kialakuló kardiális diszfunkció észlelését. További részleteket lásd a trasztuzumab alkalmazási előírásában.

Kamrai arrhythmia, beleértve a kamrai tachycardia (néha fatális kimenetelű) eseteit jelentették a docetaxelt és a doxorubicin, 5-fluorouracil és/vagy ciklofoszafamid kombinált kezelést együtt kapó betegeknél. (lásd 4.8 pont).

Előzetes kardiológiai vizsgálat javasolt.

#### Szembetegségek

Docetaxellel kezelt betegeknél cystoid macula oedema (CMO) eseteit jelentették. Látásromlás esetén a betegeknél azonnali és teljeskörű szemészeti vizsgálatot kell végezni. Amennyiben CMO-t diagnosztizálnak, a docetaxel-kezelést fel kell függeszteni és a megfelelő terápiát el kell kezdeni (lásd 4.8 pont).

#### Második elsődleges rosszindulatú daganatok

Második elsődleges rosszindulatú daganatok megjelenéséről számoltak be, ha a docetaxelt ismerten második elsődleges rosszindulatú daganatok jelentkezésével összefüggő daganatellenes szerekek kombinációjában alkalmazták. Második elsődleges rosszindulatú daganatok (köztük akut myeloid leukaemia, myelodysplasias szindróma és non-Hodgkin lymphoma) hónapokkal vagy évekkel a docetaxel tartalmú kezelés után is jelentkezhetnek. A betegeknél monitorozni kell a második elsődleges rosszindulatú daganatokat (lásd 4.8 pont).

#### Egyéb

A kezelés ideje alatt gondoskodni kell, mind férfiak, mind nők esetén a fogamzásgátlásról, illetve férfiak esetén még legalább további 6 hónapig a kezelés befejezését követően (lásd 4.6 pont).

Erős CYP3A4 gátlókkal (pl. ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakinavir, telitromicin és vorikonazol) történő egyúttadása elkerülendő (lásd 4.5 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

Neutropenia-val 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. Kimutatták, hogy a TAC protokoll szerint kezelt nyirokcsomó pozitív emlőkarcinómában szenvedő betegeknél a pangásos szívelégtelenség kockázata a kezelést követő első évben magasabb (lásd 4.8 és 5.1 pont).

### 4 vagy több pozitív nyirokcsomó

Mivel az azoknál a betegeknél észlelt előny, akiknek 4 vagy több pozitív nyirokcsomó juk volt, sem a betegségmentes túlélés (disease free survival, DFS) sem a teljes túlélés (overall survival, OS) tekintetében nem volt statisztikailag szignifikáns, a 4 vagy több pozitív nyirokcsomójú betegek esetén alkalmazott TAC-kezelés előny/kockázat aránya a végső elemzésnél nem volt teljes mértékben bizonyított (lásd 5.1 pont).

## Idősek

### Óvatosság szükséges emlőcarcinoma adjuváns kezelésekor

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

### Óvatosság kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma adjuváns kezelésekor

Egy háromhetente docetaxel-kezelésben részesülő, 333 beteggel folytatott prosztatacarcinoma 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 perifériális oedema gyakorisága  $\geq 10\%$ -kal nagyobb a 75 éves vagy ennél idősebb betegeknél, mint a 65 évesnél fiatalabbaknál.

### Óvatosság hormonszenzitív prosztatacarcinoma kezelésekor

Egy háromhetente docetaxel-kezelésben részesülő, 545 beteggel folytatott hormonszenzitív prosztatacarcinoma vizsgálatban (STAMPEDE), 296 beteg volt 65 éves vagy idősebb, és 48 beteg volt 75 éves vagy idősebb. A docetaxel-karon több 65 éves vagy idősebb beteg számolt be túlérzékenységi reakcióról, neutropeniáról, anaemiáról, folyadékretencióról, dyspnoéről, körömelváltozásokról mint 65 évesnél fiatalabb beteg. Ezek közül egyik reakció gyakorisága sem érte el a 10%-os különbséget a kontroll karhoz képest. A 75 éves vagy idősebb betegeknél, nagyobb (legalább 10%-kal nagyobb) incidenciával jelentették neutropenia, anaemia, hasmenés, dyspnoe és felső légúti fertőzés előfordulását a fiatalabb betegekhez képest.

### Óvatosság gyomor adenocarcinoma kezelésekor

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 idősekben a fiatalabb betegekkel összehasonlítva nagyobb volt a súlyos nemkívánatos események előfordulása.

A következő nemkívánatos események (minden fokozat): letargia, stomatitis, neutropniás fertőzés előfordulási aránya  $\geq 10\%$  volt a 65 éves vagy idősebb betegeknél a fiatalabb betegekkel összehasonlítva.

TCF-vel kezelt időseket szigorúan ellenőrizni kell.

#### Segédanyagok

Ez a készítmény 50 térfogat % vízmentes etanolt (alkohol), azaz legfeljebb 1,58 g vízmentes etanolt tartalmaz injekciós üvegenként, ami 40 ml sörrel vagy 17 ml borral megegyező adag.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmatlan.

Terhes vagy szoptató nők, gyermekek és magas rizikófaktorú betegek, pl.: máj betegség vagy epilepszia esetén a készítmény alkalmazása megfontolandó.

Figyelembe kell venni a központi idegrendszerre gyakorolt lehetséges hatásokat.

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

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

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, ketokonazol és eritromicin. Ezért az ilyen gyógyszereket szedő betegek kezelésekor a jelentős kölcsönhatás lehetősége miatt óvatosságra van szükség.

CYP3A4 gátlókkal együtt alkalmazva, a csökkent metabolizmus eredményeként, növekedhet a docetaxel mellékhatások előfordulása. Amennyiben erős CYP3A4 gátlókkal (pl. ketokonazol, itraconazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakinavir, telitromicin és vorikonazol) történő együttadása nem kerülhető el, szoros klinikai megfigyelés indokolt, valamint az erős CYP3A4 gátlóval történő kezelés alatt megoldás lehet a docetaxel adagjának módosítása (lásd 4.4 pont). Egy 7 beteggel végzett farmakokinetikai vizsgálatban a docetaxel és az erős CYP3A4 gátló ketokonazol együttes alkalmazása a docetaxel-clearance jelentős, 49%-os csökkenéséhez vezetett.

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 nagymértékben (95% felett) kötődik a fehérjékhez. Bár a docetaxelnek az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel lehetséges *in vivo* interakciójára vonatkozóan nem végeztek szabályszerű vizsgálatokat; a fehérjéhez szorosan kötődő gyógyszerekkel – 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 kontrollált vizsgálat korlátozott adatai a docetaxel és a karboplatin közötti kölcsönhatásra utalnak. Docetaxellel kombinációban a karboplatin clearance-e mintegy 50%-kal magasabb volt, mint a karboplatin monoterápia esetén korábban jelentett értékek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

A docetaxel terhes nőknél 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 nőknél alkalmazzák. Ezért a docetaxelt nem szabad alkalmazni a terhesség alatt, kivéve ha az egyértelműen javallt.

A fogamzásképes nőknek azt kell tanácsolni, hogy ne legyenek terhesek docetaxel-kezelés alatt, de ha

mégis teherbe esnek, akkor azonnal értesítsék a kezelőorvosukat.

### Szoptatás

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

A szoptatott csecsemőknél jelentkező mellékhatások lehetősége miatt a docetaxel-kezelés ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

### Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A kezelés ideje alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.

### Termékenység

Nem klinikai vizsgálatokban a docetaxelnek genotoxikus hatása van és befolyásolhatja a férfi nemzőképességet (lásd 5.3 pont). Ennek megfelelően docetaxel-kezelésben részesülő férfiak számára a kezelés ideje alatt és azt követően még 6 hónapig nem ajánlott a gyermeknemzés, és javasolt tanácsot kérni a kezelést megelőzően a spermiumok konzerválására vonatkozóan.

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

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Az ebben a gyógyszerben található alkohol mennyisége és a gyógyszer mellékhatásai ronthatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.4 és 4.8 pont). Ezért a betegeket figyelmeztetni kell a gyógyszerben található alkohol mennyiségének és a gyógyszer mellékhatásainak a gépjárművezetésre és a gépek kezelésére gyakorolt lehetséges hatására, valamint azt kell nekik tanácsolni, hogy ne vezessenek, és ne kezeljenek gépeket, ha a kezelés során ilyen mellékhatásokat észlelnek.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

Lehetséges vagy valószínű docetaxel alkalmazásával 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, doxorubicinnal 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.
- 332 (TAX327), 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), doxorubicinnal 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).
- 545 (STAMPEDE vizsgálat), prednizonnal vagy prednizolonnal, és ADT-vel kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.

Ezeket a reakciókat az NCI Egységes Toxicitási Kritériumainak (3-as fokozat = G3, 3-4-es fokozat = G3/4, 4-es fokozat = G4), továbbá és 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 a gyakoriság 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 ADT-vel és prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált kezelés esetén (STAMPEDE vizsgálat), a docetaxel-kezelés 6 ciklusa során jelentkező, és docetaxel-karon a kontroll karhoz képest legalább 2%-kal magasabb incidenciájú, CTCAE kritériumok szerint értékelt nem kívánatos események szerepelnek.

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 bőr alatti 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 és 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 körömrendellenességeket 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 oedema, ritkábban pleuralis vagy perikardiális folyadékgyülem, ascites és testtömeg-gyarapodás – jelentettek. A perifériás oedema 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).

### A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában DOCETAXEL ZENTIVA 100 mg/m<sup>2</sup> monoterápia esetén

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                                 | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                                          | <b>Gyakori mellékhatások</b>                                                                           | <b>Nem gyakori mellékhatások</b> |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazita-fertőzések                       | Fertőzések (G3/4: 5,7%; beleértve a szepszist és a tüdőgyulladást is, melyek 1,7%-a halálos kimenetelű volt)                 | G4 neutropeniával összefüggő fertőzés (G3/4: 4,6%)                                                     |                                  |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | Neutropenia (G4: 76,4%);<br>Anaemia (G3/4: 8,9%);<br>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%);<br>Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 4%);<br>Ízérzés zavara (súlyos: 0,07%) |                                                                                                        |                                  |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                 |                                                                                                                              | Arrhythmia (G3/4: 0,7%)                                                                                | Szívelégtelenség                 |
| Érbetegségek és tünetek                                         |                                                                                                                              | Hypotonia;<br>Hypertonia;<br>Haemorrhagia                                                              |                                  |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Dyspnoe (súlyos: 2,7%)                                                                                                       |                                                                                                        |                                  |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                          | Stomatitis (G3/4: 5,3%);<br>Hasmenés (G3/4: 4%);<br>Hányinger (G3/4: 4%);<br>Hányás (G3/4: 3%)                               | Székrekedés (súlyos: 0,2%);<br>Hasi fájdalom (súlyos: 1%);<br>Gastrointestinalis vérzés (súlyos: 0,3%) | Oesophagitis (súlyos: 0,4%)      |

|                                                                       |                                                                               |                                                                                                                                                                                                  |  |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia;<br>Bőrreakció (G3/4: 5,9%);<br>Körömrendellenességek (súlyos: 2,6%) |                                                                                                                                                                                                  |  |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia (súlyos: 1,4%)                                                        | Arthralgia                                                                                                                                                                                       |  |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Folyadékretenció (súlyos: 6,5%);<br>Asthenia (súlyos: 11,2%);<br>Fájdalom     | A beadást követő helyi reakciók;<br>Nem kardiális eredetű mellkasi fájdalom (súlyos: 0,4%)                                                                                                       |  |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                               | G3/4 bilirubinszint emelkedése a vérben (<5%);<br>G3/4 alkalikus foszfátaszint emelkedése a vérben (<4%);<br>G3/4 SGOT (ASAT)-szint emelkedése (<3%);<br>G3/4 SGPT (ALAT)-szint emelkedése (<2%) |  |

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinómában DOCETAXEL ZENTIVA 100 mg/m<sup>2</sup> monoterápia esetén

*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%-ánál reverzibilisek voltak. Az események 3 hónapon belül spontán reverzibilisek voltak.

*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 medián értéke több mint 1000 mg/m<sup>2</sup>, a folyadékretenció reverzibilissé válásáig eltelt idő medián értéke 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 medián értéke: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) a premedikáció nélküli beteghez viszonyítva (a kumulatív dózis medián értéke: 489,7 mg/m<sup>2</sup>), bár egyes betegeknél a kezelés elején is jelentették.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem kissejtes tüdőcarcinómában DOCETAXEL ZENTIVA 75 mg/m<sup>2</sup> monoterápia esetén

| MedDRA – szervrendszerek                 | Nagyon gyakori mellékhatások | Gyakori mellékhatások |
|------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | Fertőzések (G3/4: 5%)        |                       |
| Vérképzőszervi és                        | Neutropenia (G4: 54,2%);     | Lázás neutropenia     |

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                                       | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                  | <b>Gyakori mellékhatások</b>                  |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| nyirokrendszeri betegségek és tünetek                                 | Anaemia (G3/4: 10,8%);<br>Thrombocytopenia (G4: 1,7%)                                                |                                               |
| 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%);<br>Stomatitis (G3/4: 1,7%);<br>Hányás (G3/4: 0,8%);<br>Hasmenés (G3/4: 1,7%) | Székrekedés                                   |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia;<br>Bőrreakció (G3/4: 0,8%)                                                                 | Körömrendellenességek (súlyos: 0,8%)          |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |                                                                                                      | Myalgia                                       |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia (súlyos: 12,4%);<br>Folyadékretenció (súlyos: 0,8%);<br>Fájdalom                            |                                               |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                                                      | G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (<2%) |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában doxorubicinnel kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                         | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                    | <b>Gyakori mellékhatások</b>                 | <b>Nem gyakori mellékhatások</b> |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                | Fertőzés (G3/4: 7,8%)                                                                                  |                                              |                                  |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | Neutropenia (G4: 91,7%);<br>Anaemia (G3/4: 9,4%);<br>Lázás neutropenia;<br>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;<br>Arrhythmia (nem súlyos) |                                  |
| Érbetegségek és tünetek                                 |                                                                                                        |                                              | Hypotonia                        |

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                                       | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                              | <b>Gyakori mellékhatások</b>                                                                                 | <b>Nem gyakori mellékhatások</b>                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Hányinger (G3/4: 5%);<br>Stomatitis (G3/4: 7,8%);<br>Hasmenés (G3/4: 6,2%);<br>Hányás (G3/4: 5%);<br>Székrekedés |                                                                                                              |                                                                                     |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia;<br>Körömrendellenességek (súlyos: 0,4%);<br>Bőrreakció (nem súlyos)                                    |                                                                                                              |                                                                                     |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |                                                                                                                  | Myalgia                                                                                                      |                                                                                     |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia (súlyos: 8,1%);<br>Folyadékretenció (súlyos: 1,2%);<br>Fájdalom                                         | A beadást követő helyi reakciók                                                                              |                                                                                     |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                                                                  | G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (<2,5%);<br>G3/4 alkalikus foszfátaszint emelkedése a vérben (<2,5%) | G3/4 emelkedett SGOT (ASAT)-szint (<1%);<br>G3/4 emelkedett SGPT (ALAT)-szint (<1%) |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem kissejtes tüdőcarcinomában ciszplatinnal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dóziséjú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                         | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                       | <b>Gyakori mellékhatások</b> | <b>Nem gyakori mellékhatások</b> |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                | Fertőzés (G3/4: 5,7%)                                                                     |                              |                                  |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | Neutropenia (G4: 51,5%);<br>Anaemia (G3/4: 6,9%);<br>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%);<br>Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 2%) |                              |                                  |



| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                                       | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                | <b>Gyakori mellékhatások</b>                                                                 | <b>Nem gyakori mellékhatások</b>                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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%);<br>Hányás (G3/4: 7,6%);<br>Hasmenés (G3/4: 6,4%);<br>Stomatitis (G3/4: 2%) | Székrekedés                                                                                  |                                                                                                       |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia;<br>Körömrendellenességek (súlyos: 0,7%);<br>Bőrreakció (G3/4: 0,2%)                      |                                                                                              |                                                                                                       |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia (súlyos: 0,5%)                                                                             |                                                                                              |                                                                                                       |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia (súlyos: 9,9%);<br>Folyadékretenció (súlyos: 0,7%);<br>Láz (G3/4: 1,2%)                   | A beadást követő helyi reakciók;<br>Fájdalom                                                 |                                                                                                       |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                                                    | G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (2,1%);<br>G3/4 emelkedett SGPT (ALAT)-szint (1,3%); | G3/4 emelkedett SGOT (ASAT)-szint (0,5%);<br>G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése a vérben (0,3%) |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                                 | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                                                    | <b>Gyakori mellékhatások</b> |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | Neutropenia (G4: 51,5%);<br>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                             | Paresthesia; fejfájás; ízérzés zavara; Hypoaesthesia                                                                                   |                              |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                            | Fokozott könnyezés;<br>kötőhártyagyulladás                                                                                             |                              |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                 |                                                                                                                                        | Szívelégtelenség             |
| Érbetegségek és tünetek                                         | Lymphoedema                                                                                                                            |                              |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Epistaxis; pharyngolanryngealis fájdalom; nasopharyngitis;<br>dyspnoe; köhögés; rhinorrhoea                                            |                              |

|                                                                       |                                                                                                                                            |          |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Hányinger; hasmenés; hányás; székrekedés; stomatitis; dyspepsia; hasi fájdalom                                                             |          |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia; erythema; kiütés; körömrendellenességek                                                                                          |          |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia; arthralgia; végtagfájdalom; csontfájdalom; hátfájás                                                                               |          |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia; perifériás oedema; pyrexia; kimerültség; nyálkahártya gyulladás; fájdalom; influenzaszerű tünetek; mellkasi fájdalom; hidegrázás | Letargia |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         | Súlygyarapodás                                                                                                                             |          |

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinómában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

*Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*

Trasztuzumabot és docetaxelt kapó betegeknél 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).

*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 kombináló karon a betegek 64%-a kapott előzetes antraciklin adjuváns kezelést szemben a docetaxelt egymagában alkalmazó csoport 55%-ával.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinómában kapecitabinnal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

| MedDRA – szervrendszerek                                        | 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                | Dehidráció (G3/4: 2%)                                          |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             | Ízérzés zavara (G3/4: <1%); Paresthesia (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%);       | Gyomortáji fájdalom; Szájszárazság                             |

| MedDRA – szervrendszerek                                              | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                     | Gyakori mellékhatások                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       | Hányinger (G3/4: 6%);<br>Hányás (G3/4: 4%);<br>Székrekedés (G3/4: 1%);<br>Hasi fájdalom (G3/4: 2%);<br>Dyspepsia |                                                                                                   |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Kéz-láb szindróma (G3/4: 24%);<br>Alopecia (G3/4: 6%);<br>Körömrendellenességek (G3/4: 2%)                       | Dermatitis;<br>Erythemás kiütések (G3/4: <1%);<br>Körömszíneződés (6%);<br>Onycholysis (G3/4: 1%) |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia (G3/4: 2%);<br>Arthralgia (G3/4: 1%)                                                                     | Végtagfájdalom (G3/4: <1%);<br>Hátfájás (G3/4: 1%)                                                |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia (G3/4: 3%);<br>Pyrexia (G3/4: 1%);<br>Kimerültség/gyengeség (G3/4: 5%);<br>Perifériás oedema (G3/4: 1%) | Letargia;<br>Fájdalom                                                                             |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                                                                  | Súlycsökkenés;<br>G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben(9%)                                     |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinomában prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózísú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

| MedDRA – szervrendszerek                                        | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                     | Gyakori mellékhatások                                                |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                        | Fertőzés (G3/4: 3,3%)                                                                                            |                                                                      |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | Neutropenia (G3/4: 32%);<br>Anaemia (G3/4: 4,9%)                                                                 | Thrombocytopenia (G3/4: 0,6%);<br>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%);<br>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 baltkamra funkció (G3/4: 0,3%)                              |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |                                                                                                                  | Epistaxis (G3/4: 0%);<br>Dyspnoe (G3/4: 0,6%);<br>Köhögés (G3/4: 0%) |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                          | Hányinger (G3/4: 2,4%);<br>Hasmenés (G3/4: 1,2%);<br>Stomatitis/pharyngitis (G3/4: 0,9%);<br>Hányás (G3/4: 1,2%) |                                                                      |

| MedDRA – szervrendszerek                                             | Nagyon gyakori mellékhatások                                 | Gyakori mellékhatások                            |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünete                    | Alopecia (G3/4: 6%);<br>Körömrendellenességek (nem súlyos)   | Bőrkiütés hámlással (G3/4: 0,3%);                |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünete |                                                              | Arthralgia (G3/4: 0,3%);<br>Myalgia (G3/4: 0,3%) |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók             | Kimerültség (G3/4: 3,9%);<br>Folyadékretenció (súlyos: 0,6%) |                                                  |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása magas kockázatú, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus hormonszenzitív prosztatacarcinomában prednizonnal vagy prednizolonnal és ADT-vel kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL terápia esetén (STAMPEDE vizsgálat)

| MedDRA – szervrendszerek                                             | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                                                 | Gyakori mellékhatások                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek              | Neutropenia (G3-4: 12%);<br>Anaemia<br>Lázás neutropenia (G3-4: 15%)                                                                         |                                                                                                                       |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                                 |                                                                                                                                              | Túlérzékenység (G3-4: 1%)                                                                                             |
| Endokrin betegségek és tünetek                                       |                                                                                                                                              | Diabetes (G3-4: 1%)                                                                                                   |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek                    |                                                                                                                                              | Anorexia                                                                                                              |
| Pszichiátriai kórképek                                               | Insomnia (G3: 1%)                                                                                                                            |                                                                                                                       |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                  | Perifériás szenzoros neuropathia (≥G3: 2%) <sup>a</sup><br>Fejfájás                                                                          | Szédülés                                                                                                              |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                                 |                                                                                                                                              | Homályos látás                                                                                                        |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                      |                                                                                                                                              | Hypotensio (G3: 0%)                                                                                                   |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek      | Dyspnoea (G3: 1%)<br>Köhögés (G3: 0%)<br>Felső légúti fertőzés (G3: 1%)                                                                      | Pharyngitis (G3: 0%)                                                                                                  |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                               | Hasmenés (G3: 3%)<br>Stomatitis (G3: 0%)<br>Székrekedés (G3: 0%)<br>Hányinger (G3: 1%)<br>Dyspepsia<br>Hasi fájdalom (G3: 0%)<br>Flatulencia | Hányás (G3: 1%)                                                                                                       |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünete                    | Alopecia (G3: 3%) <sup>a</sup><br>Körömrendellenességek (G3: 1%)                                                                             | Bőrkiütés                                                                                                             |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünete | Myalgia                                                                                                                                      |                                                                                                                       |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók             | Letargia (G3-4: 2%);<br>Influenzaszerű tünetek (G3: 0%)<br>Asthenia (G3: 0%)<br>Folyadékretenció                                             | Láz (G3: 1%)<br>Oralis candidiasis<br>Hypocalcaemia (G3: 0%)<br>Hypophosphataemia (G3-4: 1%)<br>Hypokalaemia (G3: 0%) |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinómában doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisu DOCETAXEL ZENTIVA adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél – összevont adatok.

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                                 | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                                               | <b>Gyakori mellékhatások</b>                 | <b>Nem gyakori mellékhatások</b>                                             |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                        | Fertőzés (G3/4: 2,4 %);<br>Neutropeniás fertőzés (G3/4: 2,6%)                                                                     |                                              |                                                                              |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | Anaemia (G3/4: 3%);<br>Neutropenia (G3/4: 59,2%);<br>Thrombocytopenia (G3/4: 1,6%);<br>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%);<br>Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: <0,1%)                                                    | Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%);   | Ájulás (G3/4: 0%);<br>Neurotoxicitás (G3/4: 0%);<br>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%)<br>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%);<br>Stomatitis (G3/4: 6,0%);<br>Hányás (G3/4: 4,2%);<br>Hasmenés (G3/4: 3,4%);<br>Székrekedés (G3/4: 0,5%) | Hasi fájdalom (G3/4: 0,4%)                   |                                                                              |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei              | Alopecia (perzisztáló: <3%);<br>Bőr rendellenességek (G3/4: 0,6%);<br>Köröm rendellenességek (G3/4: 0,4%)                         |                                              |                                                                              |

| MedDRA – szervrendszerek                                              | Nagyon gyakori mellékhatások                                                  | Gyakori mellékhatások                                    | Nem gyakori mellékhatások |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------|
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia (G3/4: 0,7%);<br>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%);<br>Láz (G3/4: NA%);<br>Perifériás oedema (G3/4: 0,2%) |                                                          |                           |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                               | Súlygyarapodás (G3/4: 0%);<br>Súlycsökkenés (G3/4: 0,2%) |                           |

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinómában doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél.

#### *Idegrendszeri betegségek és tünetek*

A TAX 316 vizsgálatban a perifériás szenzoros neuropathia a kezelés során jelentkezett és a követési periódusig fennmaradt a TAC-karon 84 betegnél (11,3%), és a FAC-karon 15 betegnél (2%). A követési periódus végén (átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 10 betegnél (1,3%) a FAC-karon pedig 2 betegnél (0,3%) észleltek perifériás szenzoros neuropathiát.

A GEICAM 9805 vizsgálatban a perifériás szenzoros neuropathia, mely a kezelés során jelentkezett a TAC-karon 10 betegnél (1,9%) és a FAC-karon 4 betegnél (0,8%) maradt fenn a követési periódusig. A követési periódus végén (átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) a FAC-karon pedig 1 betegnél (0,2%) észleltek perifériás szenzoros neuropathiát.

#### *Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*

A TAX 316 vizsgálatban a TAC-karon 26 betegnél (3,5%), míg a FAC-karon 17 betegnél (2,3 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség. Több mint 30 nappal a kezelési periódust követően mindkét karon egy kivételével minden betegnél pangásos szívelégtelenséget diagnosztizáltak. A TAC-karon 2 beteg, míg a FAC-karon 4 beteg halt meg szívelégtelenség miatt.

A GEICAM 9805 vizsgálatban a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) és a FAC-karon is 3 betegnél (0,6 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség a követési időszak alatt. A követési periódus végén (tényleges követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon egy betegnél sem állt fenn pangásos szívelégtelenség és egy beteg meghalt dilatatív cardiomyopathia miatt a TAC-karon, illetve a FAC-karon 1 betegnél (0,2%) észleltek pangásos szívelégtelenséget.

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

A TAX 316 vizsgálatban a TAC-karon 744 betegből 687-nél (92,3%), a FAC-karon pedig 736 betegből 645-nél (87,6%) a kemoterápia befejezése után, a követési időszakig fennálló alopeciáról számoltak be.

A követési periódus végén (a tényleges átlagos követési idő 8 év) 29 TAC betegnél (3,9%) és 16 FAC betegnél (2,2%) jelentettek alopeciát.

A GEICAM 9805 vizsgálatban alopeciáról, mely a kezelés alatt kezdődött és a követési időszakig perzisztált a TAC-karon 49 betegnél (9,2%), a FAC-karon pedig 35 betegnél (6,7%) számoltak be. A vizsgálati készítménnyel összefüggő alopecia a TAC-karon 42 betegnél (7,9%), a FAC-karon pedig 30 betegnél (5,8%) kezdődött vagy romlott a követési időszak alatt. A követési periódus végén (átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) a FAC-karon pedig 1 betegnél (0,2%) észleltek alopeciát.

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

A TAX 316 vizsgálatban amenorrhéát, mely a kezelés során jelentkezett és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig perzisztált, a TAC-karon 744 betegből 202-nél (27,2%) és a FAC-karon 736 betegből 125-nél (17,0%) jelentettek. Amenorrhéát a követési periódus végén (átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 744 betegből 121 betegnél (16,3%) a FAC-karon pedig 86 betegnél (11,7%) észleltek.

A GEICAM 9805 vizsgálatban amenorrhéát, mely a kemoterápia során jelentkezett és a követési periódusig perzisztált a TAC-karon 18 betegnél (3,4%) és a FAC-karon 5 betegnél (17,0%) jelentettek. Amenorrhéa a követési időszak végén (átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon 7 betegnél (1,3%), a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,8%) volt megfigyelhető.

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

A TAX 316 vizsgálatban perifériás oedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig fennmaradt, a TAC-karon 744 betegből 119-nél (16,0%), míg a FAC-karon 736 betegből 23-nál (3,1%) jelentettek. Perifériás oedemát a követési periódus végén (tényleges átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 19 betegnél (2,6%) a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,5%) észleltek.

A TAX 316 vizsgálatban lymphoedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig fennmaradt, a TAC-karon 744 betegből 11-nél (1,5%), és a FAC-karon 736 betegből 1-nél (0,1%) jelentettek. Lymphoedemat a követési periódus végén (tényleges átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 6 betegnél (0,8%) a FAC-karon pedig 1 betegnél (0,1%) észleltek.

A TAX 316 vizsgálatban astheniát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig perzisztált, TAC-karon 744 betegből 236 -nál (31,7%) és a FAC-karon 736 betegből 180-nál (24,5%) jelentettek. Asthenia a követési periódus végén (tényleges átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 29 betegnél (3,9%), a FAC karon pedig 16 betegnél (2,2%) volt megfigyelhető.

A GEICAM 9805 vizsgálatban perifériás oedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a követési periódusig perzisztált, a TAC-karon 4 betegnél (0,8%), míg a FAC-karon 2 betegnél (0,4%) jelentettek. Perifériás oedemát a követési periódus végén (tényleges átlagos követési idő 10 év 5 hónap) a TAC-karon egy betegnél sem észleltek, míg a FAC karon 1 betegnél (0,1%) volt megfigyelhető.

Lymphoedema, mely a kezelés alatt kezdődött a TAC-karon 5 betegnél (0,9%) és a FAC-karon 2 betegnél (0,4%) perzisztált a követési periódusig. Lymphoedemát a követési periódus végén a TAC -karon 4 betegnél (0,8%) a FAC karon pedig 1 betegnél (0,1%) észleltek.

Astheniát, mely a kezelés alatt kezdődött és a a követési időszakig perzisztált a TAC-karon 12 betegnél (2,3%), a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,8%) figyeltek meg. Asthenia a követési periódus végén a TAC-karon 2 betegnél (0,4%), a FAC-karon pedig 2 betegnél (0,4%) volt megfigyelhető.

#### *Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma*

A TAX 316 vizsgálatban a 10 éves követési periódust követően 744 TAC betegből 3-nál (0,4%), míg 736 FAC betegből 1-nél (0,1%) jelentettek akut leukaemiát. A TAC-karon 1 beteg (0,1%) és a FAC-karon is 1 beteg (0,1%) halt meg akut myelod leukémia következtésben a követési periódus alatt (átlagos követési idő 8 év). Myelodysplasia-szindrómát 744 TAC betegből 2 esetben (0,3%), míg 736 FAC betegből 1 esetben (0,2%) észleltek.

A GEICAM 9805 vizsgálatban a 10 éves követési időszakot követően a TAC-kar 532 betege közül 1 betegnél (0,2%) alakult ki akut leukaemia. A FAC-karon nem jelentettek eseteket. Nem diagnosztizáltak myelodysplasiás szindrómát egyik terápiás csoportban sem.

#### *Neutropeniás szövödmények*

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

Neutropeniás szövödmények TAC-kezelésben részesült betegeknek primer C-CSF profilaxissal és

anélkül (GEICAM 9805)

|                                            | <b>Primer G-CSF profilaxis<br/>nélkül<br/>(n = 111)<br/>n (%)</b> | <b>Primer G-CSF profilaxissal<br/>(n = 421)<br/>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-<br>es fokozat) | 2 (1,8)                                                           | 5 (1,2)                                                   |



A mellékhatások táblázatos összefoglalása gyomor adenocarcinómában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

| MedDRA – szervrendszerek                                   | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                | Gyakori mellékhatások                                                                                               |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                   | Neutropeniás fertőzés;<br>Fertőzés (G3/4: 11,7%)                                                            |                                                                                                                     |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek    | Anaemia (G3/4: 20,9%);<br>Neutropenia (G3/4: 83,2%);<br>Thrombocytopenia (G3/4: 8,8%);<br>Lázus 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%);<br>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%);<br>Hányinger (G3/4: 16%);<br>Stomatitis (G3/4: 23,7%);<br>Hányás (G3/4: 14,3%)      | Székrekedés (G3/4: 1%);<br>Emésztőrendszeri fájdalom (G3/4: 1%);<br>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%);<br>Körömrendellenességek (G3/4: 0,7%);<br>Hámlás (G3/4: 0%)                    |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók   | Letargia (G3/4: 19%);<br>Láz (G3/4: 2,3%);<br>Folyadékretenció (súlyos/életveszélyes 1%)                    |                                                                                                                     |

Lehetséges mellékhatások gyomor adenocarcinómában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

*Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*

Lázus 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). Lázus 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).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása fej és nyaki carcinomában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup>-es dózisu DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                                                           | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                  | <b>Gyakori mellékhatások</b>                                                                                                             | <b>Nem gyakori mellékhatások</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                                                  | Fertőzés (G3/4: 6,3%);<br>Neutropeniás fertőzés                                                      |                                                                                                                                          |                                  |
| Jó-, 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%);<br>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;<br>Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 0,6%)                                 | Szédülés                                                                                                                                 |                                  |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                                                      |                                                                                                      | Fokozott könnyezés;<br>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%);<br>Stomatitis (G3/4: 4,0%);<br>Hasmenés (G3/4: 2,9%);<br>Hányás (G3/4: 0,6%) | Székrekedés;<br>Oesophagitis/dysphagia /odynophagia (G3/4: 0,6%); Hasi fájdalom;<br>Dyspepsia;<br>Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,6%) |                                  |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                                        | Alopecia (G3/4: 10,9%);                                                                              | Viszkető bőrkiütés;<br>Száras bőr;<br>Hámlás (G3/4: 0,6%)                                                                                |                                  |
| 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%);<br>Láz (G3/4: 0,6%);<br>Folyadékretenció;<br>Oedema                           |                                                                                                                                          |                                  |

| MedDRA – szervrendszerek                      | Nagyon gyakori mellékhatások | Gyakori mellékhatások | Nem gyakori mellékhatások |
|-----------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei |                              | Súlygyarapodás        |                           |

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

| MedDRA – szervrendszerek                                                                  | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                                                                                              | Gyakori mellékhatások                                                                                          | Nem gyakori mellékhatások<1%-ában fellép |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 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%);<br>Anaemia (G3/4: 12,4%);<br>Thrombocytopenia (G3/4: 4,0%);<br>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%);<br>Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%)                                                                                                         | Szédülés (G3/4: 2,0%);<br>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%);<br>Stomatitis (G3/4: 20,7%);<br>Hányás (G3/4: 8,4%);<br>Hasmenés (G3/4: 6,8%);<br>Oesophagitis/dysphagia /odynophagia (G3/4: 12,0%);<br>Székrekedés (G3/4: 0,4%) | Dyspepsia (G3/4: 0,8%);<br>Gastrointestinalis fájdalom (G3/4: 1,2%);<br>Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,4%) |                                          |

| MedDRA – szervrendszerek                                              | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                         | Gyakori mellékhatások | Nem gyakori mellékhatások <1%-ában fellép |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia (G3/4: 4,0%);<br>Viszkető bőrkiütés                                                         | Száraz bőr;<br>Hámlás |                                           |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |                                                                                                      | Myalgia (G3/4: 0,4%)  |                                           |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Letargia (G3/4: 4,0%);<br>Láz (G3/4: 3,6%);<br>Folyadékretenció (G3/4: 1,2%);<br>Oedema (G3/4: 1,2%) |                       |                                           |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         | Súlycsökkenés                                                                                        |                       | Súlygyarapodás                            |

#### A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

##### *Jóindulatú, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*

Második elsődleges rosszindulatú daganatok (gyakoriság: nem ismert), köztük non-Hodgkin lymphoma jelentkezését figyelték meg, ha a docetaxelt ismerten második elsődleges rosszindulatú daganat jelentkezésével összefüggő daganatellenes szerrel kombinációban alkalmazták. Akut myeloid leukaemia és myelodysplasiás szindróma jelentkezését figyelték meg (gyakoriság: nem ismert) pivotális vizsgálatokban, emlőkarcinómában alkalmazott TAC protokoll esetén.

##### *Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*

Csontvelőszuppresszió és más hematológiai mellékhatásokat jelentettek.

Gyakran szepszissel vagy több szervi elégtelenséggel összefüggésben fellépő disszeminált intravaszkuláris koagulációt (DIC) jelentettek.

##### *Immunrendszeri betegségek és tünetek*

Beszámoltak anaphylaxiás sokk egyes, néha fatális kimenetelű eseteiről.

Docetaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakciókról számoltak be (gyakorisága nem ismert) olyan betegek esetén, akiknek korábban paklitaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakcióik voltak.

##### *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. Docetaxellel kezelt betegeknél cystoid macula oedema (CMO) eseteit jelentették.

##### *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.

Kamrai arrhythmia, beleértve a kamrai tachycardia (gyakoriság nem ismert) néha fatális kimenetelű eseteit jelentették a docetaxelt és a doxorubicin, 5-fluorouracil és/vagy ciklofoszafamid kombinált kezelést együtt kapó betegeknél.

### *Érbetegségek és tünetek*

Ritkán vénás tromboembóliás esetek előfordulásáról számoltak be.

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

Ritkán akut respiratorikus distressz szindrómát, interstitialis pneumoniát/pneumonitist, intersticiális tüdőbetegséget, pulmonalis fibrosist, valamint esetenként halálos légzési elégtelenséget jelentettek. Sugárkezelés okozta pneumonitis ritka eseteit jelentették azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg sugárkezelést is kaptak.

### *Emésztőrendszeri betegségek és tünetek*

Enterocolitis, beleértve colitis, ischemiás colitis és neutropeniás enterocolitis ritka eseteiről számoltak be, potenciálisan halálos kimenetellel (gyakoriság nem ismert).

Gastrointestinalis események beleértve az enterocolitist és a gastrointestinalis perforációt is, következtében jelentkező dehydratio ritka előfordulását jelentették. Ileus és bélelzáródás ritka eseteit jelentették.

### *Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*

A májgyulladás nagyon ritka eseteit jelentették, melyek néha halálos kimenetelűek voltak, kiváltképp a már előzetesen fennálló májbetegségben szenvedő betegeknél.

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

Lupus erythematosus bőr manifesztációja, hólyagos bőrkiütések, mint erythema multiforme, és bőrt érintő súlyos mellékhatás, köztük Stevens-Johnson-szindróma (SJS), toxikus epidermális nekrolízis (TEN), és akut generalizált exantematózus pusztulózis (AGEP), fordultak elő docetaxel alkalmazása során.

Docetaxel kezelés során beszámoltak scleroderma-szerű elváltozásokról is, melyeket általában perifériás lymphoedema előz meg. Permanens alopecia (gyakoriság nem ismert) eseteit jelentették.

### *Vese- és húgyúti betegségek és tünetek*

Beszámoltak akut és krónikus veseelégtelenségről. Ezen esetek 20%-ában nem álltak fenn olyan akut veseelégtelenségre hajlamosító rizikó faktorok, mint vesetoxikus gyógyszerek együttes alkalmazása vagy emésztőrendszeri betegségek.

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

A korábban besugárzott területeken ritkán jelentkezhet postirradiációs elváltozás.

Az injekció beadási helyén az ún. „recall-jelenséget” (a docetaxel más helyen történő beadását követő, korábbi extravazáció helyén fellépő bőrreakció ismétlődését) figyelték meg a korábbi extravazáció helyén (gyakorisága nem ismert).

A folyadékretenciót nem kísérték akut oliguriás vagy hypotoniás epizódok. Dehydratiót, illetve pulmonális ödémát ritkán jelentettek.

### *Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek*

Az elektrolit-háztartás egyensúlyzavarának eseteiről számoltak be. Főként kiszáradáshoz, hányáshoz és tüdőgyulladáshoz társult hyponatraemia eseteit jelentették. Hypokalaemiát, hypomagnesaemiát és hypocalcaemiát figyeltek meg, általában emésztőrendszeri zavarok kapcsán, és főképp hasmenés esetén.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Néhány esetben beszámoltak túlادagolásról. A docetaxel túlادagolásnak 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

#### Hatásmechanizmus

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.

#### Farmakodinámiás hatások

A docetaxel *in vitro* citotoxikus hatásának bizonyult a különféle rágcsáló 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 sejt soron a p-glikoprotein kifejeződésére, amelyet a multidrug rezisztencia gén kódol. *In vivo* a docetaxel széles skálájú daganatellenes hatással rendelkezik az előrehaladott rágcsáló és emberi transzplantált tumorokkal szemben.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### Emlőcarcinoma

*DOCETAXEL ZENTIVA 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 emlőcarcinomában és KPS (Karnofsky Performance Scale Index)  $\geq 80\%$  esetén 18-70 év közötti betegeknél. A pozitív nyirokcsomók száma (1-3, 4+) alapján történő besorolást követően 1491 beteget randomizáltak. 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 tamoxifént 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.

Két interim és egy végső elemzést végeztek. Az első interim elemzést 3 évvel azutánra tervezték, hogy a betegek fele beválasztása került. A második interim elemzést 400 DFS esemény regisztrálása után végezték, mely 55 hónapos követésnek felel meg. A végső elemzésre azután került sor, miután minden beteg elérte a 10 éves követési periódust (kivéve akiknél DFS eseményt jelentettek vagy idő előtt elvesztek az utánkövetési időszak során). Az elsődleges hatásossági végpont a betegségmentes túlélés (DFS), míg a másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt.

Végső elemzést végeztek 96 hónapos (medián érték) utánkövetéssel. A TAC vizsgálati csoportban szignifikánsan hosszabb betegségmentes túlélés volt kimutatható a FAC csoporthoz képest. A TAC-kezelésben részesülő betegeknél a 10. évben a relapszusok száma csökkent a FAC-kezelésben részesülőkkel összehasonlítva (39% ill. 45%) ami 6%-os abszolút kockázatsökkenésnek felel meg ( $p = 0,0043$ ). Tíz év elteltével a teljes túlélés szintén szignifikánsan magasabb volt TAC-kezelés esetén a FAC-kezelésben részesülőkkel összehasonlítva (76% ill. 69%), ami 7%-os abszolút halálozási kockázatsökkenést jelent ( $p = 0,002$ ). Mivel az előny a 4 pozitív nyirokcsomójú betegeknél sem a DSF, sem az OS szempontjából nem volt statisztikailag szignifikáns, a pozitív előny/kockázat arány a TAC-kezelésben részesülő 4 pozitív nyirokcsomójú betegeknél a végső elemzésnél nem volt teljes egészében bizonyított. Összefoglalva, a vizsgálati eredmények pozitív előny/kockázat arányt mutatnak a TAC-karon a FAC-karral összehasonlítva.

A TAC-kezelésben részesülő betegek alcsoportjai előzetesen meghatározott fő prognosztikai faktorok alapján kerültek elemzésre:

| Beteg alcsoportok              | Betegek száma | Betégmentes túlélés        |           |        | Teljes túlélés             |           |        |
|--------------------------------|---------------|----------------------------|-----------|--------|----------------------------|-----------|--------|
|                                |               | Relatív hazard*<br>hazard* | 95%-os CI | p =    | Relatív hazard*<br>hazard* | 95%-os CI | p =    |
| <b>Poz. nyirokcsomók száma</b> |               |                            |           |        |                            |           |        |
| Összes                         | 745           | 0,80                       | 0,68-0,93 | 0,0043 | 0,74                       | 0,61-0,90 | 0,0020 |
| 1-3                            | 467           | 0,72                       | 0,58-0,91 | 0,0047 | 0,62                       | 0,46-0,82 | 0,0008 |
| 4+                             | 278           | 0,87                       | 0,70-1,09 | 0,2290 | 0,87                       | 0,67-1,12 | 0,2746 |

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

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

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a DOCETAXEL ZENTIVA 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 ZENTIVA (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 ZENTIVA 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- és/vagy progeszteron-receptor pozitív tumoros betegek mindkét vizsgálati karon napi 20 mg tamoxifént 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.

Egy elsődleges és egy frissített elemzés készült. Az elsődleges elemzés akkor készült, amikor az összes beteg követési ideje 5 évnél hosszabb volt (medián követési idő 77 hónap). A frissített elemzés akkor készült, amikor az összes beteg elérte a 10 éves követési periódust (medián követési idő 10 év és

5 hónap) (kivéve, akiknél DFS/disease free survival/ eseményt jelentettek, vagy, ha idő előtt elvesztek a követés során). Az elsődleges hatásossági végpont a betegségmentes túlélés (DFS), míg a másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt.

A medián követési periódus 77. hónapjában 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 hazard = 0,68, 95%-os CI (0,49-0,93),  $p = 0,01$ ). A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél 16,5%-kal csökkent a relapszus kockázata a FAC-kezelésben részesülőkhöz képest (relatív hazard = 0,84, 95%-os CI (0,65-1,08),  $p = 0,1646$ ). A DFS adatok statisztikailag nem voltak szignifikánsak, de a tendencia még mindig a TAC-kezelés javára volt pozitív.

A medián követési periódus 77. hónapjában a teljes túlélés szignifikánsan magasabb volt a TAC-karon, a halálozási kockázatnak a FAC-karon észlelthez viszonyított 24%-os csökkenésével (relatív hazard = 0,76; 95%-os CI (0,46-1,26),  $p = 0,29$ ). Mindazonáltal a teljes túlélés eloszlása nem különbözött szignifikánsan a két csoportban.

A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél a halálozás kockázatának csökkenése 9%-os volt a FAC-kezelésben részesülő betegekéhez képest (relatív hazard = 0,91, 95%-os CI (0,63-1,32)). A túlélési ráta 93,7% volt a TAC-karon, és 91,4% a FAC-karon, a követési idő 8 éves időpontjában, valamint 91,3% a TAC-karon és 89% a FAC karon a 10 éves követési időpontban.

A TAC-kezelés előny/kockázat aránya változatlanul pozitív a FAC-kezeléshez képest.

A TAC-kezelésben részesülő betegek alcsoportjai előzetesen meghatározott fő prognosztikai faktorok szerint kerültek elemzésre az elsődleges elemzés idején (a medián követési időpont 77. hónapjában) (lásd az alábbi táblázatot):

Alcsoportok elemzése-Adjuváns terápia nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomás betegekkkel végzett vizsgálatban (kezelendő/„Intent-to-Treat” analízis)

| Beteg alcsoportok                                    | Betegek száma a TAC-csoportban | Betégmentes túlélés |           |
|------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------|-----------|
|                                                      |                                | Relatív hazard*     | 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>                                 |                                |                     |           |
| Grade 1 (ide tartozik a meg nem határozott grade is) | 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 hazard (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 hazard (TAC/FAC)</b> |                |
|--------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|----------------|
| <b>Alcsoportok</b>                                           | (n=539)           | (n=521)           | (95%-os CI)                     | <b>p-érték</b> |
| Megfelelnek a kemoterápia relatív indikációinak <sup>a</sup> |                   |                   |                                 |                |
| Nem                                                          | 18/214<br>(8,4%)  | 26/227<br>(11,5%) | 0,796 (0,434 – 1,459)           | 0,4593         |
| Igen                                                         | 48/325<br>(14,8%) | 69/294<br>(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 = progesteron-receptor

<sup>a</sup>ER/PR-negatív vagy Grade 3 vagy >5 cm-es tumorméret

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

#### *DOCETAXEL ZENTIVA monoterápia*

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkilálószerre nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő beteget vizsgáltak, akik az ajánlott, 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxelt kapták három hetente egyszer.

Az alkilálószerre 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 kardiális 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> három hetente). 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 elrendezésű, multicentrikus, randomizált III. fázisú vizsgálatban a docetaxel-monoterápiát és a paklitaxel-terápiát hasonlították össze előrehaladott emlőcarcinómás 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 protokoll szerinti kezelést háromhetente alkalmazták.

Anélkül, hogy a vizsgálat elsődleges végpontját befolyásolta volna - összesített válaszarány (32% vs 25%, p = 0,10) – a docetaxel meghosszabbította a progresszióig eltelt medián időt (24,6 hét vs. 15,6 hét, p < 0,01), valamint a túlélés medián idejét (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%).

#### *DOCETAXEL ZENTIVA doxorubicinnal kombinációban*

Egy nagy, randomizált, III. fázisú vizsgálatot végeztek 429, korábban nem kezelt, metasztatizáló 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 medián idő 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 kardiális 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 szeptikus 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 az utánkövetés során is.

#### *DOCETAXEL ZENTIVA trasztuzumabbal kombinációban*

A docetaxel trasztuzumabbal kombinációban történő alkalmazását olyan metasztatikus emlőcarcinomás betegeknek 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 pozitivitás meghatározására alkalmazott elsődleges módszer ebben a kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatban az immunhisztokémia volt (IHC). A betegek kisebb részében fluoreszcensz 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><br>n = 92 | docetaxel <sup>1</sup><br>n = 94 |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------|
| Válaszarány<br>(95%-os CI)                   | 61%<br>(50-71)                                   | 34%<br>(25-45)                   |
| A reagálás középideje (hónap)<br>(95%-os CI) | 11,4<br>(9,2-15,0)                               | 5,1<br>(4,4-6,2)                 |

|                                                          |                                |                                  |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| A progresszióig eltelt medián idő (hónap)<br>(95%-os CI) | 10,6<br>(7,6-12,9)             | 5,7<br>(5,0-6,5)                 |
| A túlélés medián ideje (hónap)<br>(95%-os CI)            | 30,5 <sup>2</sup><br>(26,8-nm) | 22,1 <sup>2</sup><br>(17,6-28,9) |

“nm”: nem megbecsülhető vagy még nem érték el

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

<sup>2</sup>A túlélés becsült medián ideje

#### *DOCETAXEL ZENTIVA 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 citotoxikus kemoterápia – például antraciklint tartalmazó – sikertelenségét követően. Ebben a vizsgálatban 255 beteget randomizáltak a docetaxellel (75 mg/m<sup>2</sup> egyórás infúzióban három hetente) 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 három hetente). A túlélés a docetaxel + kapecitabin kombinációs karban jobb volt (p = 0,0126). A túlélés medián ideje 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 medián idő 186 nap (docetaxel + kapecitabin), illetve 128 nap volt (csak docetaxel).

#### *Nem kissejtes tüdőrák*

##### *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-karon (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 gyógyszerkészítmények használata (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 ZENTIVA 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 három hetente (TCis), illetve vinorelbinnal (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 (VCis).

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

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

\*A többszörös összehasonlításokhoz korrigálva, és a statifikációs tényezőkhöz (a betegség stádiuma, a kezelési régió) korrigálva, az értékelhető betegcsoport 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 hasonlóan, sem rosszabbnak nem bizonyult a referencia kezelésként alkalmazott VCis kombinációval összehasonlítva.

### Prostatacarcinoma

#### Metasztatikus, kasztrációrezisztens prostatacarcinoma

A docetaxel prednizonnal vagy prednizolonnal való kombinációjának biztonságosságát és hatásosságát metastatikus kasztrációrezisztens prostatárákban szenvedő betegek esetében randomizált multicentrikus III. fázisú vizsgálatban (TAX 327) 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 teljes túlélést mutattak azokhoz a betegekhez képest, akiket mitoxantronnal kezeltek. A heti adagolású docetaxel-karon tapasztalható túlélésnövekedés nem volt szignifikáns a mitoxantron kontroll karon tapasztaltakhoz képest. A különböző docetaxel-karok hatásossági végponjait a kontroll karral szemben a következő táblázat foglalja össze:

| Végpont                        | Docetaxel<br>háromhetente | Docetaxel<br>hetente | Mitoxantron<br>háromhetente |
|--------------------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Betegek száma                  | 335                       | 334                  | 337                         |
| A túlélés medián ideje (hónap) | 18,9                      | 17,4                 | 16,5                        |
| 95%-os CI                      | (17,0-21,2)               | (15,7-19,0)          | (14,4-18,6)                 |
| Relatív hazard                 | 0,761                     | 0,912                | --                          |
| 95%-os CI                      | (0,619-0,936)             | (0,747-1,113)        | --                          |
| p-érték <sup>†</sup> *         | 0,0094                    | 0,3624               | --                          |

| Végpont                   | Docetaxel háromhetente | Docetaxel hetente | Mitoxantron háromhetente |
|---------------------------|------------------------|-------------------|--------------------------|
| Betegek száma             | 291                    | 282               | 300                      |
| PSA** válasz arány (%)    | 45,4                   | 47,9              | 31,7                     |
| 95%-os 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%-os 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%-os CI                 | (7,2-18,6)             | (4,2-14,2)        | (3,0-12,1)               |
| p-érték*                  | 0,1112                 | 0,5853            | --                       |

<sup>†</sup>Réteges log rang-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.

#### Metasztatikus, hormonszenzitív prosztatatacarinoma

##### STAMPEDE vizsgálat

A szokásos (ADT) kezeléssel együtt alkalmazott docetaxel biztonságosságát és hatásosságát értékelték magas kockázatú, lokálisan előrehaladott vagy metastatikus, hormonszenzitív prosztatatacarinómában, szenvedő betegeknél, egy randomizált, multicentrikus, több karú, sokfázisú (multi-arm multi-stage, MAMS), „döccenésmentes” (seamless) II./III. fázisú vizsgálatban (STAMPEDE – MRC PR08).

Összesen 1776 férfit soroltak be az alábbi kezelési karokra:

- Szokásos kezelés + 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel, 3 hetenként, 6 cikluson keresztül alkalmazva
- Szokásos kezelés önmagában

A docetaxelt kombinációban alkalmazták napi 2×5 mg prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban alkalmazták, folyamatosan.

A 1776 randomizált beteg közül, 1086 (61%) szenvedett metastatikus betegségben, 362-t randomizáltak szokásos kezeléssel kombinációban alkalmazott docetaxel-kezelésre, és 724-en kapták a szokásos kezelést önmagában.

Ezeknél a metastatikus prosztatatarákban szenvedő betegeknél, a medián teljes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a docetaxel kezelési csoportban, mint a szokásos kezelést önmagában kapó csoportban. Ez 19 hónappal hosszabb medián teljes túlélést jelentett a docetaxellel kombinációban alkalmazott szokásos kezelés esetén (HR = 0,76, 95%-os CI = 0,62-0,92, p = 0,005).

A metastatikus prosztatatacarinómában szenvedő betegeknél, a docetaxel-karon megfigyelt hatásossági eredményeket a kontroll karhoz képest a lenti táblázat összegzi:

A prednizonnal vagy prednizolonnal és szokásos kezeléssel kombinációban alkalmazott docetaxel hatásossági eredményei metastatikus, hormonszenzitív prosztatatacarinómában szenvedő betegeknél (STAMPEDE)

| Végpont                              | Docetaxel + szokásos kezelés | Szokásos kezelés önmagában |
|--------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Metasztatikus prosztatatacarinómában | 362                          | 724                        |

|                                                                |           |             |
|----------------------------------------------------------------|-----------|-------------|
| szenvedő betegek száma                                         |           |             |
| Medián teljes túlélés (hónap)                                  | 62        | 43          |
| 95%-os CI                                                      | 51-73     | 40-48       |
| Korrigált relatív hazard                                       |           | 0,76        |
| 95%-os CI                                                      |           | (0,62-0,92) |
| p-érték <sup>a</sup>                                           |           | 0,005       |
| Recidívamentes túlélés<br>(Failure-Free survival) <sup>b</sup> |           |             |
| Medián (hónap)                                                 | 20,4      | 12          |
| 95%-os CI                                                      | 16,8-25,2 | 9,6-12      |
| Korrigált relatív hazard                                       |           | 0,66        |
| 95%-os CI                                                      |           | (0,57-0,76) |
| p-érték <sup>a</sup>                                           |           | < 0,001     |

<sup>a</sup>A p-értéket a valószínűségi hányados teszt (likelihood ratio teszt) alapján számolták, a stratifikációs faktorokhoz igazították (kivéve centrumban és tervezett hormonkezelés esetén), és a vizsgálati időszak alapján stratifikálták

<sup>b</sup>Recidívamentes túlélés (Failure-Free survival): a randomizálástól a következők legalább egyikének első igazolásáig eltelt idő: biokémiai recidíva (definíció szerint a 24 héten belüli legalacsonyabb PSA érték 50%-os emelkedése, ami 4 ng/ml feletti érték, és ezt ismételt vizsgálat vagy kezelés igazolta); lokális progresszió a nyirokcsomókban vagy távoli metasztázist jelentő progresszió; csontrendszeret érintő esemény; vagy prosztatacarcinoma okozta halál.

#### CHAARTED vizsgálat

Az androgén deprivációs terápia (ADT) kezdetekor alkalmazott docetaxel biztonságosságát és hatásosságát értékelték metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinómában szenvedő betegeknél, egy randomizált, III. fázisú, multicentrikus vizsgálatban (CHAARTED). Összesen 790 beteget soroltak be 2 kezelési csoportba:

- ADT + 75mg/m<sup>2</sup> docetaxel az ADT kezdetekor alkalmazva, 3 hetenként, 6 cikluson át
- ADT önmagában

A medián teljes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a docetaxel kezelési csoportban, mint az ADT-t önmagában kapó csoportban. Ez 13,6 hónappal hosszabb medián teljes túlélést jelelt a docetaxellel kombinációban alkalmazott ADT esetén (relatív hazard [HR] = 0,61, 95%-os konfidencia intervallum [CI] = 0,47-0,80, p = 0,0003).

A docetaxel-kar hatásossági eredményeit a kontroll karhoz képest a lenti táblázat összegzi:

A docetaxel és az ADT kombináció alkalmazásának hatásossága metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinómában szenvedő betegeknél (CHAARTED)

| Végpont                       | Docetaxel + ADT | ADT önmagában |
|-------------------------------|-----------------|---------------|
| Betegek száma                 | 397             | 393           |
| Medián teljes túlélés (hónap) |                 |               |
| Minden beteg                  | 57,6            | 44,0          |
| 95%-os CI                     | 49,1-72,8       | 34,4-49,1     |
| Korrigált relatív hazard      | 0,61            | --            |
| 95%-os CI                     | (0,47-0,80)     | --            |
| p-érték <sup>a</sup>          | 0,0003          | --            |
| Progressziómentes túlélés     |                 |               |
| Medián (hónap)                | 19,8            | 11,6          |
| 95%-os CI                     | 16,7-22,8       | 10,8-14,3     |
| Korrigált relatív hazard      | 0,60            | --            |
| 95%-os CI                     | 0,51-0,72       | --            |

|                                                                                |             |             |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| p-érték*                                                                       | P<0,0001    | --          |
| PSA válasz** a 6. hónapnál – N(%)                                              | 127 (32,0)  | 77 (19,6)   |
| p-érték <sup>a</sup> *                                                         | < 0,0001    | --          |
| PSA válasz** a 12. hónapnál – N(%)                                             | 110 (27,7)  | 66 (16,8)   |
| p-érték <sup>a</sup> *                                                         | < 0,0001    | --          |
| Kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma jelentkezéséig eltelt idő <sup>b</sup> |             |             |
| Medián (hónap)                                                                 | 20,2        | 11,7        |
| 95%-os CI                                                                      | (17,2-23,6) | (10,8-14,7) |
| Korrigált relatív hazard                                                       | 0,61        | --          |
| 95%-os CI                                                                      | (0,51-0,72) | --          |
| p-érték <sup>a</sup> *                                                         | <0,0001     | --          |
| Klinikai progresszióig eltelt idő <sup>c</sup>                                 |             |             |
| Medián (hónap)                                                                 | 33,0        | 19,8        |
| 95%-os CI                                                                      | (27,3-41,2) | (17,9-22,8) |
| Korrigált relatív hazard                                                       | 0,61        | --          |
| 95%-os CI                                                                      | (0,50-0,75) | --          |
| p-érték <sup>a</sup> *                                                         | < 0,0001    | --          |

<sup>a</sup> Az eseményig eltelt idő változói: rétegzett log-rank próba.

Válaszarány változói: Fisher-féle egzakt próba

\* p-érték leíró céllal.

\*\* PSA válasz: prosztataspecifikus antigén válasz: PSA-szint < 0,2 ng/ml, két egymást követő alkalommal, legalább 4 hét eltéréssel mérve.

<sup>b</sup> Kasztációrezisztens prosztatacarcinoma jelentkezéséig eltelt idő = a randomizációtól a PSA progresszióig vagy a klinikai progresszióig (azaz: tüneteket okozó csontmetasztázisok súlyosbodása, progresszió a szolid tumorokban a hatást mérő kritériumok [Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST] alapján, vagy a daganat miatt bekövetkezett klinikai állapotromlás a vizsgáló értékelése szerint) eltelt idő, amelyik előbb teljesül.

<sup>c</sup> A klinikai progresszióig eltelt idő = a randomizációtól a klinikai progresszióig eltelt idő (tüneteket okozó csontmetasztázisok súlyosbodása, progresszió a RECIST kritériumok alapján, vagy a daganat miatt bekövetkezett klinikai állapotromlás a vizsgáló értékelése szerint).

### Gyomor adenocarcinoma

Egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált vizsgálatot végeztek, hogy kiértékeljék a docetaxel biztonságosságát és a hatásosságát, metasztatikus gyomor adenocarcinómában – beleértve a gastroesophagealis junkció 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 eredményeket a következő táblázatban foglalták össze.

## A docetaxel hatásossága gyomor adenocarcinómában szenvedő betegek kezelésében

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

\*Nem rétegzett log rang-próba

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

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

Összességében, az életminőség (QoL) és a klinikai előnyre 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 elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban (TAX323) 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 a 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 protokoll szerinti kezelést három hetes 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 progrediált, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően (PF/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 protokoll szerinti kezelést három hetes 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 progrediált, 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) 33,7 hónapos (medián érték) utánkövetési időszak esetén. A teljes túlélés medián ideje, mely a mortalitás kockázatának 28%-os csökkenésével ( $p = 0,0128$ ) járt, szintén szignifikánsan hosszabb volt a TPF-karon, mint a PF-karon (teljes túlélés medián ideje: 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 (kezelendő – intention-to-treat – értékelés)

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

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

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

\*\* Nem rétegzett log rang-próba

\*\*\* Khí-négyzet teszt

*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 előny paraméterek*

A performance status skála szerint, melynek a fej- és nyak alsóskáláját alkalmazták annak

megállapítására, hogy milyen a beszéd érthetősége, étkezés nyilvános helyen, szokványos táplálkozás lehetősége, □szignifikánsan kedvezőbb értékeket mutatott a TPF karon szereplő betegek esetén, mint a PF karon lévőkénél.

A WHO performance status szerint az állapotromlás első jeléig eltelt medián idő szignifikánsan 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 elrendezésű, III. fázisú klinikai vizsgálatban (TAX324) 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 reszekábilis 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 lévő betegek, az első napon 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelt (T) kaptak intravénás infúzióban, majd 100 mg/m<sup>2</sup> ciszplatint (P) 30 perces – háromórás intravénás infúzió formájában, végül naponta 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót az 1-től a 4. napig. Ezt a kezelési protokoll szerinti kezelést 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 mg/m<sup>2</sup> ciszplatint (P) kaptak az első napon, 30 perces – háromórás intravénás infúzió formájában, majd 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót kaptak az 1-től az 5. napig. Ezt a kezelési protokoll szerinti kezelést 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 lévő betegek, 7 hetes CRT-kezelésben részesültek. A sugárkezelés alatt, hetenként karboplatint (AUC 1,5) alkalmaztak egy óras 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 hétig, 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 házard (HR) = 0,70, 95%-os konfidencia intervallum (CI) = 0,54 – 0,90), szignifikánsan hosszabb volt (log rang-próba, p = 0,0058) a docetaxelt tartalmazó kezelési séma esetén a PF-karral összehasonlítva (teljes túlélés medián ideje: 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 medián idejét illetően (TPF-re 35,5 hónap és a PF-re 13,1). Ez szintén statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, 0,71-es HR; 95%-os CI 0,56-0,90; log-rank teszt p = 0,004. A hatásossági eredményeket a következő táblázat mutatja be:

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

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

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

\* Nem korrigált rétegzett log rang-próba

\*\* Nem korrigált rétegzett log rang-próba, többszörös összehasonlításra nem korrigálva

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

NA - nem értelmezhető

## Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a DOCETAXEL ZENTIVA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőcarcinoma, nem kissejtes tüdőcarcinoma, prosztatacarcinoma, gyomorcarcinoma továbbá feji és nyaki carcinoma esetén, kivéve a II-es és III-as típusú kevésbé differenciált nasopharyngealis carcinomát (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A docetaxel farmakokinetikai tulajdonságait daganatos betegeknél 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 fázisra pedig 11,1 órás felezési idővel. A késői szakasz részben annak tulajdonítható, hogy a docetaxel viszonylag lassan áramlik ki a perifériás eloszlási térből.

### Eloszlás

A 100 mg/m<sup>2</sup>-es adag egyórás infúzióban történő alkalmazása után 3,7 mikrogramm/ml-es átlagos plazmacsúcsszintet kaptak, a megfelelő AUC pedig 4,6 óra×mikrogramm/ml volt. A teljes test clearance medián értéke 21 l/h/m<sup>2</sup>, a dinamikus egyensúlyi (steady state) megoszlási téré pedig 113 l volt. A teljestest-clearance interindividuális variabilitása megközelítőleg 50%-os volt. A docetaxel több mint 95%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

## Elimináció

Három daganatos betegnél végeztek vizsgálatot  $^{14}\text{C}$ -docetaxellel. A docetaxel a terc-butil-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.

## Különleges betegcsoportok

### *Kor és nem*

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.

### *Májkárosodás*

Kis számú beteg ( $n = 23$ ) esetében, akik enyhe, közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedtek (ALAT, ASAT  $\geq 1,5\times$  és az alkalikus foszfatáz  $\geq 2,5\times$  nagyobb mint a normál érték felső határa) a teljes clearance átlagosan 27%-kal csökkent (lásd 4.2 pont).

### *Folyadékretenció*

Enyhe vagy közepes fokú folyadékretenció esetén a docetaxel-clearance nem változott, súlyos folyadékretencióban szenvedő betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

## Kombinált kezelés

### *Doxorubicin*

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.

### *Kapecitabin*

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.

### *Ciszplatin*

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

### *Ciszplatin és 5-fluoruracil*

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

### *Prednizon és dexametazon*

A prednizonon farmakokinetikára gyakorolt hatását docetaxel alkalmazásakor 42 betegnél vizsgálták a szokásos dexametazon premedikáció mellett.

### *Prednizolon*

Nem észlelték a prednizolonnak a docetaxel farmakokinetikájára gyakorolt hatását.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A docetaxel karcinogén potenciálját nem vizsgálták.

A docetaxel *in vitro* micronucleus és kromoszóma aberrációs próbákban a CHO-K1 sejtekben, és *in vivo* micronucleus teszt 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

Poliszorbát 80  
Vízmentes etanol  
Citrómsav

### 6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg  
3 év

#### Az injekciós üveg felnyitása után

Minden injekciós üveg csak egyszeri használatra alkalmas és felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felbontás követő tárolási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége.

#### Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően

Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni és a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a feloldást / hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

A docetaxel infúziós oldatot ajánlás szerint hozzáadva az infúziós zsák tartalmához, az oldat 25°C alatt tárolva 6 órán keresztül stabil marad. Hat órán belül fel kell használni (beleértve azt az egy órás időtartamot is, ameddig azintravénás infúzió beadása tart).

Az ajánlások szerint elkészített infúziós oldat felhasználás alatti fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes infúziós zsákban, 2-8°C között, 48 óráig tárolva igazolták.

A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25° C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

4 ml koncentrátumot tartalmazó 7 ml-es átlátszó (I-es típusú) injekciós üveg magenta alumínium kupakkal és magenta műanyag lepattintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 db injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

A DOCETAXEL ZENTIVA daganatellenes szer, ezért a többi potenciálisan toxikus vegyülethez hasonlóan a DOCETAXEL ZENTIVA oldat kezelése és elkészítése során óvatosságra van szükség. Kesztyű használata javasolt.

Amennyiben a DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a nyálkahártyákkal, akkor azokat vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

### Az infúziós oldat elkészítése

**NE használjon egyéb olyan docetaxel tartalmú gyógyszerkészítményt ezzel a gyógyszerrel együtt (DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/ 4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).**

**A DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/ 4 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot NEM szükséges oldószerrel előzetesen feloldani, a készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra.**

Minden egyes injekciós üveg egyszeri felhasználásra alkalmas és azonnal fel kell használni.

Amennyiben az injekciós üvegeket hűtve tárolják, a szükséges mennyiségű DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt felhasználás előtt 5 percig tartsa 25°C alatt. Szükséges lehet több DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátum alkalmazása a szükséges adag beadásához. Aszeptikus körülmények között, kalibrált 21G tűvel ellátott fecskendővel vegye ki a DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátum szükséges mennyiségét.

**A „DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/ 4 ml”-tartalmazó injekciós üvegben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.**

A DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátumot 5%-os glükóz oldatot vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba kell injektálni egyszeri injektálással (egy beszúrással).

Amennyiben 200 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, alkalmazzon nagyobb infúziós térfogatot annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne haladja meg.

Az infúziós zsákban vagy palackban lévő infúziós oldatot kézzel, ringató mozdulatokkal össze kell keverni.

Az infúziós zsákban lévő oldatot 25°C alatt tárolva, 6 órán belül fel kell használni, melybe beleértendő az 1 órás időtartam amíg a beteg az infúziót kapja.

Mint minden parenterális készítményt, a DOCETAXEL ZENTIVA infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Csehország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/07/384/004

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. április 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. április 20.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz trihidrát formájában. 160 mg docetaxel 8 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

Ismert hatású segédanyagok:

A koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg 4 ml vízmentes etanolt tartalmaz (3,16 g).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A koncentrátum egy halványsárga vagy barnás-sárga színű oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Emlőcarcinoma

A DOCETAXEL ZENTIVA 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).

DOCETAXEL ZENTIVA doxorubicinnel kombinálva lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésére javallt olyan betegeknél, akik korábban emiatt a betegségük miatt még nem részesültek citotoxikus kezelésben.

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

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

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

#### Nem kissejtes tüdőrák

DOCETAXEL ZENTIVA előzetes kemoterápiás kezelésre nem reagáló, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére javallt.



DOCETAXEL ZENTIVA ciszplatinnal kombinációban nem eltávolítható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére javallt olyan betegeknél, akik korábban emiatt a betegségük miatt még nem részesültek kemoterápiás kezelésben.

#### Prosztatacarcinoma

A DOCETAXEL ZENTIVA prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma kezelésére javallt.

A DOCETAXEL ZENTIVA androgén deprivációs terápiával (ADT) kombinációban, prednizonnal vagy prednizolonnal, illetve prednizon vagy prednizolon nélkül, metasztatikus, hormonszenzitív prosztata carcinomában szenvedő betegek kezelésére javallt.

#### Gyomor adenocarcinoma

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

#### Fej- és nyaki carcinoma

A DOCETAXEL ZENTIVA 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).

#### Adagolás:

Emlő-, nem kissejtes tüdő-, gyomor- valamint fej- és nyaki carcinoma esetén, ha nem ellenjavallt, *per os* kortikoszteroidot tartalmazó premedikáció alkalmazható, így például 16 mg dexametazon naponta (pl. naponta kétszer 8 mg) 3 napig, a docetaxel beadása előtt 1 nappal elkezdve (lásd 4.4 pont). Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma prednizonnal vagy prednizolonnal történő kombinált kezelésekor a javasolt premedikáció 8 mg *per os* dexametazon 12 órával, 3 órával és 1 órával a docetaxel infúzió beadása előtt (lásd 4.4 pont).

Metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinoma kezelésére, prednizonnal vagy prednizolonnal történő kombinált kezeléstől függetlenül, a javasolt premedikáció 8 mg *per os* dexametazon 12 órával, 3 órával és 1 órával a docetaxel infúzió beadása előtt (lásd 4.4 pont).

Profilaktikus céllal G-CSF adható a haematológiai toxicitás kockázatának csökkentésére.

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 mg/m<sup>2</sup>, amit 1 órával az 50 mg/m<sup>2</sup> adagban alkalmazott doxorubicin és az 500 mg/m<sup>2</sup> 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 mg/m<sup>2</sup>. Elsővonalbeli kezelésben a kombinációs terápia ajánlott adagja 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel és 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin.

Trasztuzumabbal kombinálva a docetaxel ajánlott adagja 3 hetenként 100 mg/m<sup>2</sup>, a trastuzumab hetenkénti adása mellett. A pivotális vizsgálatban az első docetaxel infúziót a trastuzumab első adagját követő napon adták. A soronkövetkező docetaxel adagokat közvetlenül a trastuzumab infúzió befejezése után adták be, amennyiben az előző trastuzumab adag jól tolerálható volt. A trastuzumab adagjával és alkalmazásával kapcsolatban lásd a trastuzumab alkalmazási előírását.

Kapecitabinnal kombinációban a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m<sup>2</sup> 3 hetenként és 1250 mg/m<sup>2</sup> kapecitabin, naponta kétszer (étkezés után 30 percen belül) 2 héten át, amit 1-hetes szünet követ. A kapecitabin dózisának testfelszínnek megfelelő kiszámítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.

#### Nem kissejtes tüdőrák

Nem kissejtes tüdőrák 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>.

#### Prostatacarcinoma

##### *Metasztatikus, kasztrációrezisztens prostatacarcinoma*

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

##### *Metasztatikus, hormonszenzitív prostatacarcinoma*

A docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m<sup>2</sup>, 3 hetenként, 6 cikluson keresztül. 5 mg prednizon vagy prednizolon adható *per os* naponta kétszer, folyamatosan.

#### 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 három hetente 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 (tehnikailag nem reszekábilis, 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 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 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 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 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-ről 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 1500 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<br>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.<br>Második esemény: kezelés megszakítása.                                                                                                   |
| 3-as fokozatú stomatitis/mucositis | Első esemény: 20%-kal csökkentse az 5-FU adagját<br>Második esemény: az 5-FU alkalmazását hagyja csak abba, minden ismételt kezelési ciklusban.<br>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.<br>Második esemény: 20%-kal csökkentse a docetaxel adagját.                                                         |

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

Az SCCHN pivotális 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).

#### Különleges 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 (SGPT (ALAT) és/vagy SGOT (ASAT)) szintje a normálérték felső határának a 1,5-szerese fölé emelkedett, és az alkalikus foszfatáz szint 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 ALAT- és ASAT-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 SGPT (ALAT) és/vagy az SGOT (ASAT) 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.

##### Gyermekek és serdülők

A DOCETAXEL ZENTIVA biztonságosságát és hatásosságát 1 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek nasopharyngealis carcinómájának kezelésében nem igazolták.

A DOCETAXEL ZENTIVA-nak gyermekeknél 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).

##### Az alkalmazás módja

A készítmény elkészítésére és beadására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

1500 sejt/mm<sup>3</sup>-nél alacsonyabb kiindulási neutrophil granulocytaszámmal rendelkező betegek.

Súlyosan károsodott májműködésű betegek (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. Prostatatacarcinoma 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).

#### Gastrointestinalis reakciók

Óvatosság ajánlott a neutropeniás betegeknél esetében, különösen a gastrointestinalis komplikációk kialakulása szempontjából veszélyeztetetteknek. Bár az esetek többsége a docetaxelt tartalmazó kezelési séma első vagy második ciklusa során fordult elő, az enterocolitis bármikor kialakulhat, és akár már a betegség kezdetének első napján halálhoz vezethet. A betegeknél gondosan figyelni kell a súlyos gastrointestinalis toxicitás korai tüneteit (lásd 4.2, 4.4 pont Hematológia, 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 kezelést alkalmazását. Azok a betegek, akikben súlyos túlérzékenységi reakció alakult ki, nem kaphatnak ismételt docetaxel kezelést. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban paklitaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakció alakult ki, nagyobb a kockázata a docetaxel-kezelés során kialakuló túlérzékenységnek, beleértve a súlyos túlérzékenységi reakciókat is. Ezeket a betegeket gondosan ellenőrizni kell a docetaxel-kezelés kezdeti időszakában.

### 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).

Bőrt érintő súlyos mellékhatásokat (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxikus epidermális nekrolízist (TEN), és akut generalizált exantematózus pustulózist (AGEP), jelentettek docetaxel-kezelés során. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről és szoros megfigyelés alatt kell tartani. Ha ilyen mellékhatásokra utaló jelek és tünetek jelentkeznek, meg kell fontolni a docetaxel-kezelés megszakítását

### Folyadékretenció

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

### Légzőrendszeri zavarok

Akut respiratórikus distressz szindrómát, intersticiális pneumóniát/pneumonitist, intersticiális tüdőbetegséget, pulmonális fibrózist és légzési elégtelenséget jelentettek, melyek halálos kimenetelűek is lehetnek. Radiációs pneumonitis eseteit jelentették egyidejűleg sugárkezelésben is részesülő betegeknél.

Amennyiben új, vagy romló pulmonális tünetek jelentkeznek, a betegeket gondosan ellenőrizni, azonnal megvizsgálni és megfelelően kezelni kell. A diagnózis felállításáig javasolt a docetaxel-kezelés megszakítása. A korai támogató kezelések segíthetnek az állapot javításában. A docetaxel-kezelés folytatásának előnyeit körültekintően kell mérlegelni.

### Májkárosodásban szenvedő betegek

Azokban a  $100 \text{ mg/m}^2$  docetaxel monoterápiában részesülő betegeknél, akiknél a szérum transzamináz (SGPT (ALAT) és/vagy SGOT (ASAT)) 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  $75 \text{ mg/m}^2$  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 szérum bilirubinszint meghaladja a normálérték felső határát, és/vagy az SGPT (ALAT) és SGOT (ASAT) 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 SGPT (ALAT) és/vagy az SGOT (ASAT) 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).

#### Kardiotoxicitás

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 kardiális állapotfelmérést kell végezni. A kardiális állapotot a kezelés során mindvégig monitorozni kell (pl. minden harmadik hónapban) elősegítve ezzel az esetlegesen kialakuló kardiális diszfunkció észlelését. További részleteket lásd a trasztuzumab alkalmazási előírásában.

Kamrai arrhythmia, beleértve a kamrai tachycardia (néha fatális kimenetelű) eseteit jelentették a docetaxelt és a doxorubicin, 5-fluorouracil és/vagy ciklofoszafamid kombinált kezelést együtt kapó betegeknél. (lásd 4.8 pont).

Előzetes kardiológiai vizsgálat javasolt.

#### Szembetegségek

Docetaxellel kezelt betegeknél cystoid macula oedema (CMO) eseteit jelentették. Látásromlás esetén a betegeknél azonnali és teljeskörű szemészeti vizsgálatot kell végezni. Amennyiben CMO-t diagnosztizálnak, a docetaxel-kezelést fel kell függeszteni és a megfelelő terápiát el kell kezdeni (lásd 4.8 pont).

#### Második elsődleges rosszindulatú daganatok

Második elsődleges rosszindulatú daganatok megjelenéséről számoltak be, ha a docetaxelt ismerten második elsődleges rosszindulatú daganatok jelentkezésével összefüggő daganatellenes szerekkel kombinációban alkalmazták. Második elsődleges rosszindulatú daganatok (köztük akut myeloid leukaemia, myelodysplasias szindróma és non-Hodgkin lymphoma) hónapokkal vagy évekkel a docetaxel tartalmú kezelés után is jelentkezhetnek. A betegeknél monitorozni kell a második elsődleges rosszindulatú daganatokat (lásd 4.8 pont).

#### Egyéb

A kezelés ideje alatt gondoskodni kell, mind férfiak, mind nők esetén a fogamzásgátlásról, illetve férfiak esetén még legalább további 6 hónapig a kezelés befejezését követően (lásd 4.6 pont).

Erős CYP3A4 gátlókkal (pl. ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakinavir, telitromicin és vorikonazol) történő egyúttadása elkerülendő (lásd 4.5 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

Neutropenia-val 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. Kimutatták, hogy a TAC protokoll szerint kezelt nyirokcsomó pozitív emlőkarcinómában szenvedő betegeknél a pangásos szívelégtelenség kockázata a kezelést követő első évben magasabb (lásd 4.8 és 5.1 pont).

### 4 vagy több pozitív nyirokcsomó

Mivel az azoknál a betegeknél észlelt előny, akiknek 4 vagy több pozitív nyirokcsomójuk volt, sem a betegségmentes túlélés (disease free survival, DFS) sem a teljes túlélés (overall survival, OS) tekintetében nem volt statisztikailag szignifikáns, a 4 vagy több pozitív nyirokcsomó esetén alkalmazott TAC-kezelés előny/kockázat aránya a végső elemzésnél nem volt teljes mértékben bizonyított (lásd 5.1 pont).

### Idősek

#### Óvatosság szükséges emlőcarcinoma adjuváns kezelésekor

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

#### Óvatosság kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma adjuváns kezelésekor

Egy háromhetente docetaxel-kezelésben részesülő, 333 beteggel folytatott prosztatacarcinoma 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 perifériális oedema gyakorisága  $\geq 10\%$ -kal nagyobb a 75 éves vagy ennél idősebb betegeknél, mint a 65 évesnél fiatalabbaknál.

#### Óvatosság hormonszenzitív prosztatacarcinoma kezelésekor

Egy háromhetente docetaxel-kezelésben részesülő, 545 beteggel folytatott hormonszenzitív prosztatacarcinoma vizsgálatban (STAMPEDE), 296 beteg volt 65 éves vagy idősebb, és 48 beteg volt 75 éves vagy idősebb. A docetaxel-karon több 65 éves vagy idősebb beteg számolt be túlérzékenységi reakcióról, neutropeniáról, anaemiáról, folyadékretencióról, dyspnoéről, körömelváltozásokról mint 65 évesnél fiatalabb beteg. Ezek közül egyik reakció gyakorisága sem érte el a 10%-os különbséget a kontroll karhoz képest. A 75 éves vagy idősebb betegeknél, nagyobb (legalább 10%-kal nagyobb) incidenciával jelentették neutropenia, anaemia, hasmenés, dyspnoe és felső légúti fertőzés előfordulását a fiatalabb betegekhez képest.

#### Óvatosság gyomor adenocarcinoma kezelésekor

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 idősekben 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 időseket szigorúan ellenőrizni kell.

#### Segédanyagok

Ez a készítmény 50 térfogat % vízmentes etanolt (alkohol), azaz legfeljebb 3,16 g vízmentes etanolt tartalmaz injekciós üvegenként, ami 80 ml sörrel vagy 33 ml borral megegyező adag.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmatlan.

Terhes vagy szoptató nők, gyermekek és magas rizikófaktorú betegek pl.: máj betegség vagy epilepszia esetén a készítmény alkalmazása megfontolandó.

Figyelembe kell venni a központi idegrendszerre gyakorolt lehetséges hatásokat.

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

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

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, ketokonazol és eritromicin. Ezért az ilyen gyógyszereket szedő betegek kezelésekor a jelentős kölcsönhatás lehetősége miatt óvatosságra van szükség.

CYP3A4 gátlókkal együtt alkalmazva, a csökkent metabolizmus eredményeként, növekedhet a docetaxel mellékhatások előfordulása. Amennyiben erős CYP3A4 gátlókkal (pl. ketokonazol, itraconazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakinavir, telitromicin és vorikonazol) történő együttadása nem kerülhető el, szoros klinikai megfigyelés indokolt, valamint az erős CYP3A4 gátlóval történő kezelés alatt megoldás lehet a docetaxel adagjának módosítása (lásd 4.4 pont). Egy 7 beteggel végzett farmakokinetikai vizsgálatban a docetaxel és az erős CYP3A4 gátló ketokonazol együttes alkalmazása a docetaxel-clearance jelentős, 49%-os csökkenéséhez vezetett.

A docetaxel farmakokinetikáját prednizon mellett metasztatikus prosztatarákban 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 nagymértékben (95% felett) kötődik a fehérjékhez. Bár a docetaxelnek az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel lehetséges *in vivo* interakciójára vonatkozóan nem végeztek szabályszerű vizsgálatokat; a fehérjéhez szorosan kötődő gyógyszerekkel – mint az eritromicin, diféhidramin, propranolol, propafenon, fenitoin, szalicilátok, szulfametoxazol és nátriumvalproát – meglévő *in vitro* kölcsönhatások nem befolyásolják a docetaxel fehérjékötődését. A docetaxel nincs hatással a digitoxin kötődésére.

A docetaxel, a doxorubicin és a ciklofoszfamid farmakokinetikáját együttes alkalmazásuk nem befolyásolta. Az egyetlen kontrollált vizsgálat korlátozott adatai a docetaxel és a karboplatin közötti kölcsönhatásra utalnak. Docetaxellel kombinációban a karboplatin clearance-e mintegy 50%-kal magasabb volt, mint a karboplatin monoterápia esetén korábban jelentett értékek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

A docetaxel terhes nőknél 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 nőknél alkalmazzák. Ezért a docetaxelt nem szabad alkalmazni a terhesség alatt, kivéve ha az egyértelműen javallt.

A fogamzásképes nőknek azt kell tanácsolni, hogy ne legyenek terhesek docetaxel-kezelés alatt, de ha mégis teherbe esnek, akkor azonnal értesítsék a kezelőorvosukat.

### Szoptatás

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

A szoptatott csecsemőknél jelentkező mellékhatások lehetősége miatt a docetaxel-kezelés ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

### Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A kezelés ideje alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.

### Termékenység

Nem klinikai vizsgálatokban a docetaxelnek genotoxikus hatása van és befolyásolhatja a férfi nemzőképességet (lásd 5.3 pont). Ennek megfelelően docetaxel kezelésben részesülő férfiak számára a kezelés ideje alatt és azt követően még 6 hónapig nem ajánlott a gyermeknemzés, és javasolt tanácsot kérni a kezelést megelőzően a spermiumok konzerválására vonatkozóan.

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

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Az ebben a gyógyszerben található alkohol mennyisége és a gyógyszer mellékhatásai ronthatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.4 és 4.8 pont). Ezért a betegeket figyelmeztetni kell a gyógyszerben található alkohol mennyiségének és a gyógyszer mellékhatásainak a gépjárművezetésre és a gépek kezelésére gyakorolt lehetséges hatására, valamint azt kell nekik tanácsolni, hogy ne vezessenek, és ne kezeljenek gépeket, ha a kezelés során ilyen mellékhatásokat észlelnek.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A biztonságossági profil összefoglalása

Lehetséges vagy valószínű docetaxel alkalmazásával 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, doxorubicinnal 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.
- 332 (TAX327, 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), doxorubicinnal 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).
- 545 (STAMPEDE vizsgálat), prednizonnal vagy prednizolonnal, és ADT-vel kombinált

docetaxel-kezelésben részesült beteg.

Ezeket a reakciókat az NCI Egységes Toxicitási Kritériumainak (3-as fokozat = G3, 3-4-es fokozat = G3/4, 4-es fokozat = G4), továbbá és 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.

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

Az ADT-vel és prednizzonnal vagy prednizolonnal kombinált kezelés esetén (STAMPEDE vizsgálat), a docetaxel-kezelés 6 ciklusa során jelentkező, és docetaxel-karon a kontroll karhoz képest legalább 2%-kal magasabb incidenciájú, CTCAE kritériumok szerint értékelt nem kívánatos események szerepelnek.

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 bőr alatti 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 és 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 körömrendellenességeket 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 oedema, ritkábban pleuralis vagy perikardiális folyadékgyülem, ascites és testtömeg-gyarapodás – jelentettek. A perifériás oedema 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).

#### A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában DOCETAXEL ZENTIVA 100 mg/m<sup>2</sup> monoterápia esetén

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                                 | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                                          | <b>Gyakori mellékhatások</b>                                                                          | <b>Nem gyakori mellékhatások</b> |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazita-fertőzések                       | Fertőzések (G3/4: 5,7%; beleértve a szepszist és a tüdőgyulladást is, melyek 1,7%-a halálos kimenetelű volt)                 | G4 neutropeniával összefüggő fertőzés (G3/4: 4,6%)                                                    |                                  |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | Neutropenia (G4: 76,4%);<br>Anaemia (G3/4: 8.9%);<br>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%);<br>Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 4%);<br>Ízérzés zavara (súlyos: 0,07%) |                                                                                                       |                                  |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                 |                                                                                                                              | Arrhythmia (G3/4: 0,7%)                                                                               | Szívelégtelenség                 |
| Érbetegségek és tünetek                                         |                                                                                                                              | Hypotonia;<br>Hypertonia;<br>Haemorrhagia                                                             |                                  |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Dyspnoe (súlyos: 2,7%)                                                                                                       |                                                                                                       |                                  |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                          | Stomatitis (G3/4: 5,3%);<br>Hasmenés (G3/4: 4%);<br>Hányinger (G3/4: 4%);<br>Hányás (G3/4: 3%)                               | Székrekedés (súlyos: 0,2%);<br>Hasi fájdalom (súlyos 1%);<br>Gastrointestinalis vérzés (súlyos: 0,3%) | Oesophagitis (súlyos: 0,4%)      |

|                                                                       |                                                                               |                                                                                                                                                                                                  |  |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia;<br>Bőrreakció (G3/4: 5,9%);<br>Körömrendellenességek (súlyos: 2,6%) |                                                                                                                                                                                                  |  |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia (súlyos: 1,4%)                                                        | Arthralgia                                                                                                                                                                                       |  |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Folyadékretenció (súlyos: 6,5%);<br>Asthenia (súlyos: 11,2%);<br>Fájdalom     | A beadást követő helyi reakciók;<br>Nem kardiális eredetű mellkasi fájdalom (súlyos: 0,4%)                                                                                                       |  |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                               | G3/4 bilirubinszint emelkedése a vérben (<5%);<br>G3/4 alkalikus foszfátaszint emelkedése a vérben (<4%);<br>G3/4 SGOT (ASAT)-szint emelkedése (<3%);<br>G3/4 SGPT (ALAT)-szint emelkedése (<2%) |  |

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában DOCETAXEL ZENTIVA 100 mg/m<sup>2</sup> monoterápia esetén

*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%-ánál reverzibilisek voltak. Az események 3 hónapon belül spontán reverzibilisek voltak.

*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 medián értéke több mint 1000 mg/m<sup>2</sup>, a folyadékretenció reverzibilissé válásáig eltelt idő medián értéke 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 medián értéke: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) a premedikáció nélküli beteghez viszonyítva (a kumulatív dózis medián értéke: 489,7 mg/m<sup>2</sup>), bár egyes betegeknél a kezelés elején is jelentették.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem kissejtes tüdőcarcinomában DOCETAXEL ZENTIVA 75 mg/m<sup>2</sup> monoterápia esetén

| MedDRA – szervrendszerek                 | Nagyon gyakori mellékhatások | Gyakori mellékhatások |
|------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | Fertőzések (G3/4: 5%)        |                       |
| Vérképzőszervi és                        | Neutropenia (G4: 54,2%);     | Lázás neutropenia     |

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                                       | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                  | <b>Gyakori mellékhatások</b>                  |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| nyirokrendszeri betegségek és tünetek                                 | Anaemia (G3/4: 10,8%);<br>Thrombocytopenia (G4: 1,7%)                                                |                                               |
| 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%);<br>Stomatitis (G3/4: 1,7%);<br>Hányás (G3/4: 0,8%);<br>Hasmenés (G3/4: 1,7%) | Székrekedés                                   |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia;<br>Bőrreakció (G3/4: 0,8%)                                                                 | Körömrendellenességek (súlyos: 0,8%)          |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |                                                                                                      | Myalgia                                       |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia (súlyos: 12,4%);<br>Folyadékretenció (súlyos: 0,8%);<br>Fájdalom                            |                                               |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                                                      | G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (<2%) |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában doxorubicinnel kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                         | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                    | <b>Gyakori mellékhatások</b>                | <b>Nem gyakori mellékhatások</b> |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                | Fertőzés (G3/4: 7,8%)                                                                                  |                                             |                                  |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | Neutropenia (G4: 91,7%);<br>Anaemia (G3/4: 9,4%);<br>Lázás neutropenia;<br>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         |                                                                                                        | Szívégtelenség;<br>Arrhythmia (nem súlyos)  |                                  |
| Érbetegségek és tünetek                                 |                                                                                                        |                                             | Hypotonia                        |

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                                       | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                              | <b>Gyakori mellékhatások</b>                                                                                 | <b>Nem gyakori mellékhatások</b>                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Hányinger (G3/4: 5%);<br>Stomatitis (G3/4: 7,8%);<br>Hasmenés (G3/4: 6,2%);<br>Hányás (G3/4: 5%);<br>Székrekedés |                                                                                                              |                                                                                     |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia;<br>Körömrendellenességek (súlyos: 0,4%);<br>Bőrreakció (nem súlyos)                                    |                                                                                                              |                                                                                     |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |                                                                                                                  | Myalgia                                                                                                      |                                                                                     |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia (súlyos: 8,1%);<br>Folyadékretenció (súlyos: 1,2%);<br>Fájdalom                                         | A beadást követő helyi reakciók                                                                              |                                                                                     |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                                                                  | G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (<2,5%);<br>G3/4 alkalikus foszfátaszint emelkedése a vérben (<2,5%) | G3/4 emelkedett SGOT (ASAT)-szint (<1%);<br>G3/4 emelkedett SGPT (ALAT)-szint (<1%) |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem kissejtes tüdőcarcinomában ciszplatinnal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózsisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                         | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                       | <b>Gyakori mellékhatások</b> | <b>Nem gyakori mellékhatások</b> |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                | Fertőzés (G3/4: 5,7%)                                                                     |                              |                                  |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | Neutropenia (G4: 51,5%);<br>Anaemia (G3/4: 6,9%);<br>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%);<br>Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 2%) |                              |                                  |

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                                       | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                | <b>Gyakori mellékhatások</b>                                                                 | <b>Nem gyakori mellékhatások</b>                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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%);<br>Hányás (G3/4: 7,6%);<br>Hasmenés (G3/4: 6,4%);<br>Stomatitis (G3/4: 2%) | Székrekedés                                                                                  |                                                                                                       |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia;<br>Körömrendellenességek (súlyos: 0,7%);<br>Bőrreakció (G3/4: 0,2%)                      |                                                                                              |                                                                                                       |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia (súlyos: 0,5%)                                                                             |                                                                                              |                                                                                                       |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia (súlyos: 9,9%);<br>Folyadékretenció (súlyos: 0,7%);<br>Láz (G3/4: 1,2%)                   | A beadást követő helyi reakciók;<br>Fájdalom                                                 |                                                                                                       |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                                                    | G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (2,1%);<br>G3/4 emelkedett SGPT (ALAT)-szint (1,3%); | G3/4 emelkedett SGOT (ASAT)-szint (0,5%);<br>G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése a vérben (0,3%) |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában trastuzumabbal kombinált 100 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                         | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                                                    | <b>Gyakori mellékhatások</b> |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | Neutropenia (G4: 51,5%);<br>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                     | Paresthesia; fejfájás; ízérzés zavara; Hypoaesthesia                                                                                   |                              |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                    | Fokozott könnyezés;<br>kötőhártyagyulladás                                                                                             |                              |
| 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 bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia; erythema; kiütés; körömrendellenességek                                                                                          |          |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia; arthralgia; végtagfájdalom; csontfájdalom; hátfájás                                                                               |          |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia; perifériás oedema; pyrexia; kimerültség; nyálkahártya gyulladás; fájdalom; influenzaszerű tünetek; mellkasi fájdalom; hidegrázás | Letargia |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         | Súlygyarapodás                                                                                                                             |          |

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinómában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

*Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*

Trasztuzumabot és docetaxelt kapó betegeknél 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).

*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 kombináló karon a betegek 64%-a kapott előzetes antraciklin adjuváns kezelést szemben a docetaxelt egymagában alkalmazó csoport 55%-ával.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinómában kapecitabinnal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

| MedDRA – szervrendszerek                                        | 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                | Dehidráció (G3/4: 2%)                                  |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             | Ízérzés zavara (G3/4: <1%); Paresthesia (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%);               |

| MedDRA – szervrendszerek                                              | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                                                                         | Gyakori mellékhatások                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       |                                                                                                                                                                      | Epistaxis (G3/4: <1%)                                                                             |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Stomatitis (G3/4: 18%);<br>Hasmenés (G3/4: 14%);<br>Hányinger (G3/4: 6%);<br>Hányás (G3/4: 4%);<br>Székrekedés (G3/4: 1%);<br>Hasi fájdalom (G3/4: 2%);<br>Dyspepsia | Gyomortáji fájdalom;<br>Szájszárazság                                                             |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Kéz-láb szindróma (G3/4: 24%);<br>Alopecia (G3/4: 6%);<br>Körömrendellenességek (G3/4: 2%)                                                                           | Dermatitis;<br>Erythemás kiütések (G3/4: <1%);<br>Körömszíneződés (6%);<br>Onycholysis (G3/4: 1%) |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia (G3/4: 2%);<br>Arthralgia (G3/4: 1%)                                                                                                                         | Végtagfájdalom (G3/4: <1%);<br>Hátfájás (G3/4: 1%)                                                |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia (G3/4: 3%);<br>Pyrexia (G3/4: 1%);<br>Kimerültség/gyengeség (G3/4: 5%);<br>Perifériás oedema (G3/4: 1%)                                                     | Letargia;<br>Fájdalom                                                                             |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                                                                                                                      | Súlycsökkenés;<br>G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben(9%)                                     |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinomában prednizzal vagy prednizonnal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dóziszú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

| MedDRA – szervrendszerek                                        | Nagyon gyakori mellékhatások                                              | Gyakori mellékhatások                                                |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                        | Fertőzés (G3/4: 3,3%)                                                     |                                                                      |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | Neutropenia (G3/4: 32%);<br>Anaemia (G3/4: 4,9%)                          | Thrombocytopenia (G3/4: 0,6%);<br>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%);<br>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 baltamra funkció (G3/4: 0,3%)                               |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |                                                                           | Epistaxis (G3/4: 0%);<br>Dyspnoe (G3/4: 0,6%);<br>Köhögés (G3/4: 0%) |

| MedDRA – szervrendszerek                                              | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                     | Gyakori mellékhatások                            |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Hányinger (G3/4: 2,4%);<br>Hasmenés (G3/4: 1,2%);<br>Stomatitis/pharyngitis (G3/4: 0,9%);<br>Hányás (G3/4: 1,2%) |                                                  |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia (G3/4: 6%);<br>Körömrendellenességek (nem súlyos)                                                       | Bőrkiütés hámlással (G3/4: 0,3%);                |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |                                                                                                                  | Arthralgia (G3/4: 0,3%);<br>Myalgia (G3/4: 0,3%) |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Kimerültség (G3/4: 3,9%);<br>Folyadékretenció (súlyos: 0,6%)                                                     |                                                  |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása magas kockázatú, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus hormonszenzitív prosztatacarcinomában prednizzonnal vagy prednizolonnal és ADT-vel kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL terápia esetén (STAMPEDE vizsgálat)

| MedDRA – szervrendszerek                                              | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                                                 | Gyakori mellékhatások     |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek               | Neutropenia (G3-4: 12%);<br>Anaemia<br>Lázás neutropenia (G3-4: 15%)                                                                         |                           |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                                  |                                                                                                                                              | Túlérzékenység (G3-4: 1%) |
| Endokrin betegségek és tünetek                                        |                                                                                                                                              | Diabetes (G3-4: 1%)       |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek                     |                                                                                                                                              | Anorexia                  |
| Pszichiátriai kórképek                                                | Insomnia (G3: 1%)                                                                                                                            |                           |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                   | Perifériás szenzoros neuropathia (≥G3: 2%) <sup>a</sup><br>Fejfájás                                                                          | Szédülés                  |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                                  |                                                                                                                                              | Homályos látás            |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                       |                                                                                                                                              | Hypotensio (G3: 0%)       |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek       | Dyspnoea (G3: 1%)<br>Köhögés (G3: 0%)<br>Felső légúti fertőzés (G3: 1%)                                                                      | Pharyngitis (G3: 0%)      |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Hasmenés (G3: 3%)<br>Stomatitis (G3: 0%)<br>Székrekedés (G3: 0%)<br>Hányinger (G3: 1%)<br>Dyspepsia<br>Hasi fájdalom (G3: 0%)<br>Flatulencia | Hányás (G3: 1%)           |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia (G3: 3%) <sup>a</sup><br>Körömrendellenességek (G3: 1%)                                                                             | Bőrkiütés                 |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia                                                                                                                                      |                           |

| MedDRA – szervrendszerek                                 | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                     | Gyakori mellékhatások                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | Letargia (G3-4: 2%);<br>Influenzaszerű tünetek (G3: 0%)<br>Asthenia (G3: 0%)<br>Folyadékretenció | Láz (G3: 1%)<br>Oralis candidiasis<br>Hypocalcaemia (G3: 0%)<br>Hypophosphataemia (G3-4: 1%)<br>Hypokalaemia (G3: 0%) |

<sup>a</sup> GETUG AFU15 vizsgálatból

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinómában doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél – összevont adatok.

| MedDRA – szervrendszerek                                        | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                        | Gyakori mellékhatások                        | Nem gyakori mellékhatások                                                    |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                        | Fertőzés (G3/4: 2,4 %);<br>Neutropeniás fertőzés (G3/4: 2,6%)                                                       |                                              |                                                                              |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | Anaemia (G3/4: 3%);<br>Neutropenia (G3/4: 59,2%);<br>Thrombocytopenia (G3/4: 1,6%);<br>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%);<br>Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: <0,1%)                                      | Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%);   | Ájulás (G3/4: 0%);<br>Neurotoxicitás (G3/4: 0%);<br>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%)<br>Phlebitis (G3/4: 0%) | Lymphoedema (G3/4: 0%)                                                       |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |                                                                                                                     | Köhögés (G3/4: 0%)                           |                                                                              |

| MedDRA – szervrendszerek                                              | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                                      | Gyakori mellékhatások                                    | Nem gyakori mellékhatások |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------|
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Hányinger (G3/4: 5,0%);<br>Stomatitis (G3/4: 6,0%);<br>Hányás (G3/4: 4,2%);<br>Hasmenés (G3/4: 3,4%);<br>Székrekedés (G3/4: 0,5%) | Hasi fájdalom (G3/4: 0,4%)                               |                           |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia (perzisztáló: <3%);<br>Bőr rendellenességek (G3/4: 0,6%);<br>Köröm rendellenességek (G3/4: 0,4%)                         |                                                          |                           |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia (G3/4: 0,7%);<br>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%);<br>Láz (G3/4: NA%);<br>Perifériás oedema (G3/4: 0,2%)                                                     |                                                          |                           |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                                                                                   | Súlygyarapodás (G3/4: 0%);<br>Súlycsökkenés (G3/4: 0,2%) |                           |

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinómában doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinómás betegeknél.

#### *Idegrendszeri betegségek és tünetek*

A TAX 316 vizsgálatban a perifériás szenzoros neuropathia a kezelés során jelentkezett és a követési periódusig fennmaradt a TAC-karon 84 betegnél (11,3%), és a FAC-karon 15 betegnél (2%). A követési periódus végén (átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 10 betegnél (1,3%) a FAC-karon pedig 2 betegnél (0,3%) észleltek perifériás szenzoros neuropathiát.

A GEICAM 9805 vizsgálatban a perifériás szenzoros neuropathia, mely a kezelés során jelentkezett a TAC-karon 10 betegnél (1,9%) és a FAC-karon 4 betegnél (0,8%) maradt fent a követési periódusig. A követési periódus végén (átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) a FAC-karon pedig 1 betegnél (0,2%) észleltek perifériás szenzoros neuropathiát.

#### *Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*

A TAX 316 vizsgálatban a TAC-karon 26 betegnél (3,5%), míg a FAC-karon 17 betegnél (2,3 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség. Több mint 30 nappal a kezelési periódust követően mindkét karon egy kivétellel minden betegnél pangásos szívelégtelenséget diagnosztizáltak. A TAC-karon 2 beteg, míg a FAC-karon 4 beteg halt meg szívelégtelenség miatt.

A GEICAM 9805 vizsgálatban a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) és a FAC-karon is 3 betegnél (0,6 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség a követési időszak alatt. A követési periódus végén (tényleges

követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon egy betegnél sem állt fenn pangásos szívelégtelenség és egy beteg meghalt dilatatív cardiomyopathia miatt a TAC-karon, illetve a FAC-karon 1 betegnél (0,2%) észleltek pangásos szívelégtelenséget.

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

A TAX 316 vizsgálatban a TAC-karon 744 betegből 687-nél (92,3%), a FAC-karon pedig 736 betegből 645-nél (87,6%) a kemoterápia befejezése után, a követési időszakig fennálló alopeciáról számoltak be.

A követési periódus végén (a tényleges átlagos követési idő 8 év) 29 TAC betegnél (3,9%) és 16 FAC betegnél (2,2%) jelentettek alopeciát.

A GEICAM 9805 vizsgálatban alopeciáról, mely a kezelés alatt kezdődött és a követési időszakig perzisztált a TAC-karon 49 betegnél (9,2%), a FAC-karon pedig 35 betegnél (6,7%) számoltak be. A vizsgálati készítménnyel összefüggő alopecia a TAC-karon 42 betegnél (7,9%), a FAC-karon pedig 30 betegnél (5,8%) kezdődött vagy romlott a követési időszak alatt. A követési periódus végén (átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) a FAC-karon pedig 1 betegnél (0,2%) észleltek alopeciát.

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

A TAX 316 vizsgálatban amenorrhéát, mely a kezelés során jelentkezett és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig perzisztált, a TAC-karon 744 betegből 202-nél (27,2%) és a FAC-karon 736 betegből 125-nél (17,0%) jelentettek. Amenorrhéát a követési periódus végén (átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 744 betegből 121 betegnél (16,3%) a FAC-karon pedig 86 betegnél (11,7%) észleltek.

A GEICAM 9805 vizsgálatban amenorrhéát, mely a kemoterápia során jelentkezett és a követési periódusig perzisztált a TAC-karon 18 betegnél (3,4%) és a FAC-karon 5 betegnél (17,0%) jelentettek. Amenorrhéa a követési időszak végén (átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon 7 betegnél (1,3%), a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,8%) volt megfigyelhető.

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

A TAX 316 vizsgálatban perifériás oedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig fennmaradt, a TAC-karon 744 betegből 119-nél (16,0%), míg a FAC-karon 736 betegből 23-nál (3,1%) jelentettek. Perifériás oedemát a követési periódus végén (tényleges átlagos átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 19 betegnél (2,6%) a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,5%) észleltek.

A TAX 316 vizsgálatban lymphoedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig fennmaradt, a TAC-karon 744 betegből 11-nél (1,5%), és a FAC-karon 736 betegből 1-nél (0,1%) jelentettek. Lymphoedemat a követési periódus végén (tényleges átlagos átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 6 betegnél (0,8%) a FAC-karon pedig 1 betegnél (0,1%) észleltek.

A TAX 316 vizsgálatban astheniát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig perzisztált, TAC-karon 744 betegből 236-nál (31,7%) és a FAC-karon 736 betegből 180-nál (24,5%) jelentettek. Asthenia a követési periódus végén (tényleges átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 29 betegnél (3,9%), a FAC karon pedig 16 betegnél (2,2%) volt megfigyelhető.

A GEICAM 9805 vizsgálatban perifériás oedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a követési periódusig perzisztált, a TAC-karon 4 betegnél (0,8%), míg a FAC-karon 2 betegnél (0,4%) jelentettek. Perifériás oedemát a követési periódus végén (tényleges átlagos átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon egy betegnél sem észleltek, míg a FAC karon 1 betegnél (0,1%) volt megfigyelhető.

Lymphoedema, mely a kezelés alatt kezdődött a TAC-karon 5 betegnél (0,9%) és a FAC-karon 2 betegnél (0,4%) perzisztált a követési periódusig. Lymphoedemát a követési periódus végén a TAC -karon 4 betegnél (0,8%) a FAC karon pedig 1 betegnél (0,1%) észleltek.

Astheniát, mely a kezelés alatt kezdődött és a a követési időszakig perzisztált a TAC-karon 12 betegnél (2,3%), a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,8%) figyeltek meg. Asthenia a követési periódus végén a TAC-karon 2 betegnél (0,4%), a FAC-karon pedig 2 betegnél (0,4%) volt megfigyelhető.

#### *Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma*

A TAX 316 vizsgálatban a 10 éves követési periódust követően 744 TAC betegből 3-nál (0,4%), míg 736 FAC betegből 1-nél (0,1%) jelentettek akut leukaemiát. A TAC-karon 1 beteg (0,1%) és a FAC-karon is 1 beteg (0,1%) halt meg akut myelod leukémia következtében a követési periódus alatt (átlagos követési idő 8 év). Myelodysplasia-szindrómát 744 TAC betegből 2 esetben (0,3%), míg 736 FAC betegből 1 esetben (0,2%) észleltek.

A GEICAM 9805 vizsgálatban a 10 éves követési időszakot követően a TAC-kar 532 betege közül 1 betegnél (0,2%) alakult ki akut leukaemia. A FAC-karon nem jelentettek eseteket. Nem diagnosztizáltak myelodysplasiás szindrómát egyik terápiás csoportban sem.

#### *Neutropeniás szövödmények*

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<br/>nélkül<br/>(n = 111)<br/>n (%)</b> | <b>Primer G-CSF profilaxissal<br/>(n = 421)<br/>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-<br>es fokozat) | 2 (1,8)                                                           | 5 (1,2)                                                   |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása gyomor adenocarcinómában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

| MedDRA – szervrendszerek                                   | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                | Gyakori mellékhatások                                                                                               |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                   | Neutropeniás fertőzés;<br>Fertőzés (G3/4: 11,7%)                                                            |                                                                                                                     |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek    | Anaemia (G3/4: 20,9%);<br>Neutropenia (G3/4: 83,2%);<br>Thrombocytopenia (G3/4: 8,8%);<br>Lázus 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%);<br>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%);<br>Hányinger (G3/4: 16%);<br>Stomatitis (G3/4: 23,7%);<br>Hányás (G3/4: 14,3%)      | Székrekedés (G3/4: 1%);<br>Emésztőrendszeri fájdalom (G3/4: 1%);<br>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%);<br>Körömrendellenességek (G3/4: 0,7%);<br>Hámlás (G3/4: 0%)                    |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók   | Letargia (G3/4: 19%);<br>Láz (G3/4: 2,3%);<br>Folyadékretenció (súlyos/életveszélyes 1%)                    |                                                                                                                     |

Lehetséges mellékhatások gyomor adenocarcinómában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

*Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*

Lázus 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). Lázus 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).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása fej és nyaki carcinomában ciszplatinnal és 5fluorouracillal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup>-es dózisu DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

| <b>MedDRA – szervrendszerek</b>                                                           | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                  | <b>Gyakori mellékhatások</b>                                                                                                             | <b>Nem gyakori mellékhatások</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                                                  | Fertőzés (G3/4: 6,3%);<br>Neutropeniás fertőzés                                                      |                                                                                                                                          |                                  |
| Jó-, 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%);<br>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;<br>Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 0,6%)                                 | Szédülés                                                                                                                                 |                                  |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                                                      |                                                                                                      | Fokozott könnyezés;<br>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%);<br>Stomatitis (G3/4: 4,0%);<br>Hasmenés (G3/4: 2,9%);<br>Hányás (G3/4: 0,6%) | Székrekedés;<br>Oesophagitis/dysphagia /odynophagia (G3/4: 0,6%); Hasi fájdalom;<br>Dyspepsia;<br>Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,6%) |                                  |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                                        | Alopecia (G3/4: 10,9%);                                                                              | Viszkető bőrkiütés;<br>Száras bőr;<br>Hámlás (G3/4: 0,6%)                                                                                |                                  |
| 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%);<br>Láz (G3/4: 0,6%);<br>Folyadékretenció;<br>Oedema                           |                                                                                                                                          |                                  |

| MedDRA – szervrendszerek                      | Nagyon gyakori mellékhatások | Gyakori mellékhatások | Nem gyakori mellékhatások |
|-----------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei |                              | Súlygyarapodás        |                           |

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

| MedDRA – szervrendszerek                                                                  | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                                                                                              | Gyakori mellékhatások                                                                                          | Nem gyakori mellékhatások<1%-ában fellép |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 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%);<br>Anaemia (G3/4: 12,4%);<br>Thrombocytopenia (G3/4: 4,0%);<br>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%);<br>Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%)                                                                                                         | Szédülés (G3/4: 2,0%);<br>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%);<br>Stomatitis (G3/4: 20,7%);<br>Hányás (G3/4: 8,4%);<br>Hasmenés (G3/4: 6,8%);<br>Oesophagitis/dysphagia /odynophagia (G3/4: 12,0%);<br>Székrekedés (G3/4: 0,4%) | Dyspepsia (G3/4: 0,8%);<br>Gastrointestinalis fájdalom (G3/4: 1,2%);<br>Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,4%) |                                          |

| MedDRA – szervrendszerek                                              | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                         | Gyakori mellékhatások | Nem gyakori mellékhatások <1%-ában fellép |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia (G3/4: 4,0%);<br>Viszkető bőrkiütés                                                         | Száraz bőr;<br>Hámlás |                                           |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |                                                                                                      | Myalgia (G3/4: 0,4%)  |                                           |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Letargia (G3/4: 4,0%);<br>Láz (G3/4: 3,6%);<br>Folyadékretenció (G3/4: 1,2%);<br>Oedema (G3/4: 1,2%) |                       |                                           |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         | Súlycsökkenés                                                                                        |                       | Súlygyarapodás                            |

#### A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

##### *Jóindulatú, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*

Második elsődleges rosszindulatú daganatok (gyakoriság: nem ismert), köztük non-Hodgkin lymphoma jelentkezését figyelték meg, ha a docetaxelt ismerten második elsődleges rosszindulatú daganat jelentkezésével összefüggő daganatellenes szerrel kombinációban alkalmazták. Akut myeloid leukaemia és myelodysplasiás szindróma jelentkezését figyelték meg (gyakoriság: nem ismert) pivotális vizsgálatokban, emlőkarcinómában alkalmazott TAC protokoll esetén.

##### *Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*

Csontvelőszuppresszió és más hematológiai mellékhatásokat jelentettek.

Gyakran szepszissel vagy több szervi elégtelenséggel összefüggésben fellépő disszeminált intravaszkuláris koagulációt (DIC) jelentettek.

##### *Immunrendszeri betegségek és tünetek*

Beszámoltak anaphylaxiás sokk egyes, néha fatális kimenetelű eseteiről.

Docetaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakciókról számoltak be (gyakorisága nem ismert) olyan betegek esetén, akiknek korábban paklitaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakcióik voltak.

##### *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. Docetaxellel kezelt betegeknél cystoid macula oedema (CMO) eseteit jelentették.

##### *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.

Kamrai arrhythmia, beleértve a kamrai tachycardia (gyakoriság nem ismert) néha fatális kimenetelű eseteit jelentették a docetaxelt és a doxorubicin, 5-fluorouracil és/vagy ciklofoszafamid kombinált kezelést együtt kapó betegeknél.

### *Érbetegségek és tünetek*

Ritkán vénás tromboembóliás esetek előfordulásáról számoltak be.

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

Ritkán akut respiratorikus distressz szindrómát, interstitialis pneumoniát/pneumonitist, intersticiális tüdőbetegséget, pulmonalis fibrosist, valamint esetenként halálos légzési elégtelenséget jelentettek. Sugárkezelés okozta pneumonitis ritka eseteit jelentették azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg sugárkezelést is kaptak.

### *Emésztőrendszeri betegségek és tünetek*

Enterocolitis, beleértve colitis, ischemiás colitis és neutropeniás enterocolitis ritka eseteiről számoltak be, potenciális halálos kimenetellel (gyakoriság nem ismert). Gastrointestinalis események beleértve az enterocolitist és a gastrointestinalis perforációt is, következtében jelentkező dehydratio ritka előfordulását jelentették. Ileus és bélelzáródás ritka eseteit jelentették.

### *Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*

A májgyulladás nagyon ritka eseteit jelentették, melyek néha halálos kimenetelűek voltak, kiváltképp a már előzetesen fennálló májbetegségben szenvedő betegeknél.

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

Lupus erythematosus bőr manifesztációja, hólyagos bőrkiütések, mint erythema multiforme, és bőrt érintő súlyos mellékhatások, köztük Stevens-Johnson-szindróma (SJS), toxikus epidermális nekrolízis (TEN), és akut generalizált exantematózus pusztulózis (AGEP), fordultak docetaxel alkalmazása során.

Docetaxel-kezelés során beszámoltak scleroderma-szerű elváltozásokról is, melyeket általában perifériás lymphoedema előz meg. Permanens alopecia (gyakoriság nem ismert) eseteit jelentették.

### *Vese- és húgyúti betegségek és tünetek*

Beszámoltak akut és krónikus veseelégtelenségről. Ezen esetek 20%-ában nem álltak fenn olyan akut veseelégtelenségre hajlamosító rizikó faktorok, mint vesetoxikus gyógyszerek együttes alkalmazása vagy emésztőrendszeri betegségek.

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

A korábban besugárzott területeken ritkán jelentkezhet postirradiációs elváltozás.

Az injekció beadási helyén az ún. „recall-jelenséget” (a docetaxel más helyen történő beadását követő, korábbi extravazáció helyén fellépő bőrreakció ismétlődését) figyelték meg a korábbi extravazáció helyén (gyakorisága nem ismert).

A folyadékretenciót nem kísérték akut oliguriás vagy hypotoniás epizódok. Dehydratiót, illetve pulmonális ödémát ritkán jelentettek.

### *Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek*

Az elektrolit-háztartás egyensúlyzavarának eseteiről számoltak be. Főként kiszáradáshoz, hányáshoz és tüdőgyulladáshoz társult hyponatraemia eseteit jelentették. Hypokalaemiát, hypomagnesaemiát és hypocalcaemiát figyeltek meg, általában emésztőrendszeri zavarok kapcsán, és főképp hasmenés esetén.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 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

#### Hatásmechanizmus

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 sejtfunciókhoz nélkülözhetetlen mikrotubularis hálózat.

#### Farmakodinámiás hatások

A docetaxel *in vitro* citotoxikus hatásának bizonyult a különféle rágcső és emberi tumor sejtvonallakkal 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 sejtsejtsoron a p-glikoprotein kifejeződésére, amelyet a multidrug rezisztencia gén kódol. *In vivo* a docetaxel széles skálájú daganatellenes hatással rendelkezik az előrehaladott rágcső és emberi transzplantált tumorokkal szemben.

## Klinikai hatásosság és biztonságosság

### Emlőcarcinoma

#### *DOCETAXEL ZENTIVA 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 betegeknél. A pozitív nyirokcsomók száma (1-3, 4+) alapján történő besorolást követően 1491 beteget randomizáltak. 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 tamoxifént 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. Két interim és egy végső elemzést végeztek. Az első interim elemzést 3 évvel azutánra tervezték, hogy a betegek fele beválasztása került. A második interim elemzést 400 DFS esemény regisztrálása után végezték, mely 55 hónapos követésnek felel meg. A végső elemzésre azután került sor, miután minden beteg elérte a 10 éves követési periódust (kivéve akiknél DFS eseményt jelentettek vagy idő előtt elveszték az utánkövetési időszak során). Az elsődleges hatásossági végpont a betegségmentes túlélés (DFS), míg a másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt.

Végső elemzést végeztek 96 hónapos (medián érték) utánkövetéssel. A TAC vizsgálati csoportban szignifikánsan hosszabb betegségmentes túlélés volt kimutatható a FAC csoporthoz képest. A TAC-kezelésben részesülő betegeknél a 10. évben a relapszusok száma csökkent a FAC-kezelésben részesülőkkel összehasonlítva (39% ill. 45%) ami 6%-os abszolút kockázatsökkenésnek felel meg ( $p = 0,0043$ ). Tíz év elteltével a teljes túlélés szintén szignifikánsan magasabb volt TAC-kezelés esetén a FAC-kezelésben részesülőkkel összehasonlítva (76% ill. 69%), ami 7%-os abszolút halálozási kockázatsökkenést jelent ( $p = 0,002$ ). Mivel az előny a 4 pozitív nyirokcsomójú betegeknél sem a DSF, sem az OS szempontjából nem volt statisztikailag szignifikáns, a pozitív előny/kockázat arány a TAC-kezelésben részesülő 4 pozitív nyirokcsomójú betegeknél a végső elemzésnél -osnem volt teljes egészében bizonyított.

Összefoglalva, a vizsgálati eredmények pozitív előny/kockázat arányt mutatnak a TAC-karon a FAC-karral összehasonlítva.

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%-os CI | p =    | Relatív hazard* | 95%-os CI | p =    |
| <b>Poz. nyirokcsomók száma</b> |               |                        |           |        |                 |           |        |
| Összes                         | 745           | 0,80                   | 0,68-0,93 | 0,0043 | 0,74            | 0,61-0,90 | 0,0020 |
| 1-3                            | 467           | 0,72                   | 0,58-0,91 | 0,0047 | 0,62            | 0,46-0,82 | 0,0008 |
| 4+                             | 278           | 0,87                   | 0,70-1,09 | 0,2290 | 0,87            | 0,67-1,12 | 0,2746 |

\* az 1-nél kisebb relatív hazard a TAC-kezelés hosszabb betegségmentes túléléssel és teljes túléléssel

kapcsolatos összefüggésére utal a FAC-kezeléssel összehasonlítva

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

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a DOCETAXEL ZENTIVA 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 ZENTIVA (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 ZENTIVA 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- és/vagy progeszteron-receptor pozitív tumoros betegek mindkét vizsgálati karon napi 20 mg tamoxifént 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.

Egy elsődleges és egy frissített elemzés készült. Az elsődleges elemzés akkor készült, amikor az összes beteg követési ideje 5 évnél hosszabb volt (medián követési idő 77 hónap). A frissített elemzés akkor készült, amikor az összes beteg elérte a 10 éves követési periódust (medián követési idő 10 év és 5 hónap) (kivéve, akiknél DFS/disease free survival/ eseményt jelentettek, vagy, ha idő előtt elvesztek a követés során). Az elsődleges hatásossági végpont a betegségmentes túlélés (DFS), míg a másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt.

A medián követési periódus 77. hónapjában 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 részesülőkhez képest (relatív hazard = 0,68, 95%-os CI (0,49-0,93), p = 0,01). A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél 16,5%-kal csökkent a relapszus kockázata a FAC-kezelésben részesülőkhez képest (relatív hazard = 0,84, 95%-os CI (0,65-1,08), p = 0,1646). A DFS adatok statisztikailag nem voltak szignifikánsak, de a tendencia még mindig a TAC-kezelés javára volt pozitív.

A medián követési periódus 77. hónapjában a teljes túlélés szignifikánsan magasabb volt a TAC-karon, a halálozási kockázatnak a FAC-karon észlelthez viszonyított 24%-os csökkenésével (relatív hazard = 0,76; 95%-os CI (0,46-1,26), p = 0,29). Mindazonáltal a teljes túlélés eloszlása nem különbözött szignifikánsan a két csoportban.

A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél a halálozás kockázatának csökkenése 9%-os volt a FAC-kezelésben részesülő betegekéhez képest (relatív hazard = 0,91, 95%-os CI (0,63-1,32)). A túlélési ráta 93,7% volt a TAC-karon, és 91,4% a FAC-karon, a követési idő 8 éves időpontjában, valamint 91,3% a TAC-karon és 89% a FAC-karon a 10 éves követési időpontban.

A TAC-kezelés előny/kockázat aránya változatlanul pozitív a FAC-kezeléshez képest.

A TAC-kezelésben részesülő betegek alcsoportjai előzetesen meghatározott fő prognosztikai faktorok szerint kerültek elemzésre az elsődleges elemzés idején (a medián követési időpont 77. hónapjában) (lásd az alábbi táblázatot):

Alcsoportok elemzése-Adjuváns terápia nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomás betegekkel végzett vizsgálatban (kezelendő/„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>Szöveti grade</b>                                 |                                |                        |           |
| Grade 1 (ide tartozik a meg nem határozott grade is) | 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

| Alcsoportok                                                  | TAC<br>(n=539)    | FAC<br>(n=521)    | Relatív házárd<br>(TAC/FAC)<br>(95%-os CI) | p-érték |
|--------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------|---------|
| Megfelelnek a kemoterápia relatív indikációinak <sup>a</sup> |                   |                   |                                            |         |
| Nem                                                          | 18/214<br>(8,4%)  | 26/227<br>(11,5%) | 0,796 (0,434 – 1,459)                      | 0,4593  |
| Igen                                                         | 48/325<br>(14,8%) | 69/294<br>(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 = progesteron-receptor

<sup>a</sup>ER/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



faktoral.

### *DOCETAXEL ZENTIVA monoterápia*

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkilálószerre nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő beteget vizsgáltak, akik az ajánlott 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxelt kapták három hetente egyszer.

Az alkilálószerre 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 kardiális 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> három hetente). 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 elrendezésű, multicentrikus, randomizált III. fázisú vizsgálatban a docetaxel-monoterápiát és a paklitaxel-terápiát hasonlították össze előrehaladott emlőcarcinómás 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 protokoll szerinti kezelést háromhetente alkalmazták.

Anélkül, hogy a vizsgálat elsődleges végpontját befolyásolta volna - összesített válaszarány (32% vs 25%,  $p = 0,10$ ) – a docetaxel meghosszabította a progresszióig eltelt medián időt (24,6 hét vs. 15,6 hét,  $p < 0,01$ ), valamint a túlélés medián idejét (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%).

### *DOCETAXEL ZENTIVA doxorubicinnal kombinációban*

Egy nagy, randomizált, III. fázisú vizsgálatot végeztek 429, korábban nem kezelt, metasztatizáló 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 medián idő 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 kardiális 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 szeptikus 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 az utánkövetés során is.

#### *DOCETAXEL ZENTIVA 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 ebben a kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatban az immunhisztokémia volt (IHC). A betegek kisebb részében fluoreszcensz 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 trastuzumab <sup>1</sup><br>n = 92 | docetaxel <sup>1</sup><br>n = 94 |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------|
| Válaszarány<br>(95%-os CI)                               | 61%<br>(50-71)                                  | 34%<br>(25-45)                   |
| A reagálás középideje (hónap)<br>(95%-os CI)             | 11,4<br>(9,2-15,0)                              | 5,1<br>(4,4-6,2)                 |
| A progresszióig eltelt medián idő (hónap)<br>(95%-os CI) | 10,6<br>(7,6-12,9)                              | 5,7<br>(5,0-6,5)                 |
| A túlélés medián ideje (hónap)<br>(95%-os CI)            | 30,5 <sup>2</sup><br>(26,8-nm)                  | 22,1 <sup>2</sup><br>(17,6-28,9) |

“nm”: nem megbecsülhető vagy még nem érték el

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

<sup>2</sup>A túlélés becsült medián ideje

#### *DOCETAXEL ZENTIVA 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 citotoxikus kemoterápia – például antraciklint tartalmazó – sikertelenségét követően. Ebben a vizsgálatban 255 beteget randomizáltak a docetaxellel (75 mg/m<sup>2</sup> egyórás infúzióban három hetente) 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 három hetente). A túlélés a docetaxel + kapecitabin kombinációs karban jobb volt (p = 0,0126). A túlélés medián ideje 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 medián idő 186 nap (docetaxel + kapecitabin), illetve 128 nap volt (csak docetaxel).

#### *Nem kissejtes tüdőrák*

*Előzetes kemoterápiás kezelésben részesült betegek, sugárterápiával vagy anélkül*

A III. fázisú vizsgálatokban az előzetesen már kezelt betegeknel 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-karon (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 gyógyszerkészítmények használata (p = 0,06), valamint a sugárterápia (p < 0,01).

Az általános válaszarány 6,8% volt az értékelhető betegeknel, a válasz átlagos időtartama 26,1 hét volt.

#### *DOCETAXEL ZENTIVA platina származékokkal kombinációban előzetes kemoterápiában nem részesült betegeknel*

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 három hetente (TCis), 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 (VCis).

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

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

\*A többszörös összehasonlításokhoz korrigálva, és a statifikációs tényezőkhöz (a betegség stádiuma, a kezelési régió) korrigálva, az értékelhető betegcsoport 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 hasonlóan, sem rosszabbnak nem bizonyult a referencia kezelésként alkalmazott VCis kombinációval összehasonlítva.

#### Prosztat carcinoma

##### Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma

A docetaxel prednizonnal vagy prednizolonnal való kombinációjának biztonságosságát és hatásosságát metastatikus kasztrációrezisztens prosztatarákban szenvedő betegek esetében randomizált multicentrikus III. fázisú vizsgálatban (TAX 327) 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 teljes túlélést mutattak azokhoz a betegekhez képest, akiket mitoxantronnal kezeltek. A heti adagolású docetaxel-karon tapasztalható túlélésnövekedés nem volt szignifikáns a mitoxantron kontroll karon tapasztaltakhoz képest. A különböző docetaxel-karok hatásossági végponjait a kontroll karral szemben a következő táblázat foglalja össze:

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

<sup>†</sup>Réteges log rang-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.

### Metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinoma

#### *STAMPEDE vizsgálat*

A szokásos (ADT) kezeléssel együtt alkalmazott docetaxel biztonságosságát és hatásosságát értékelték magas kockázatú, lokálisan előrehaladott vagy metastatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinomában, szenvedő betegeknél, egy randomizált, multicentrikus, több karú, sokfázisú (multi-arm multi-stage, MAMS), „döccenésmentes” (seamless) II./III. fázisú vizsgálatban (STAMPEDE – MRC PR08).

Összesen 1776 férfit soroltak be az alábbi kezelési karokra:

- Szokásos kezelés + 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel, 3 hetenként, 6 cikluson keresztül alkalmazva
- Szokásos kezelés önmagában

A docetaxelt kombinációban alkalmazták napi 2×5 mg prednizonnal vagy prednizolonnal

kombinációban alkalmazták, folyamatosan.

A 1776 randomizált beteg közül, 1086 (61%) szenvedett metasztatikus betegségben, 362-t randomizáltak szokásos kezeléssel kombinációban alkalmazott docetaxel-kezelésre, és 724-en kapták a szokásos kezelést önmagában.

Ezeknél a metasztatikus prosztatarákban szenvedő betegeknél, a medián teljes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a docetaxel kezelési csoportban, mint a szokásos kezelést önmagában kapó csoportban. Ez 19 hónappal hosszabb medián teljes túlélést jelentett a docetaxellel kombinációban alkalmazott szokásos kezelés esetén (HR = 0,76, 95%-os CI = 0,62-0,92, p = 0,005).

A metasztatikus prosztatacarcinómában szenvedő betegeknél, a docetaxel-karon megfigyelt hatékonysági eredményeket a kontroll karhoz képest a lenti táblázat összegzi:

A prednizonnal vagy prednizolonnal és szokásos kezeléssel kombinációban alkalmazott docetaxel hatékonysági eredményei metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinómában szenvedő betegeknél (STAMPEDE)

| Végpont                                                     | Docetaxel + szokásos kezelés | Szokásos kezelés önmagában |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Metasztatikus prosztatacarcinómában szenvedő betegek száma  | 362                          | 724                        |
| Medián teljes túlélés (hónap)                               | 62                           | 43                         |
| 95%-os CI                                                   | 51-73                        | 40-48                      |
| Korrigált relatív hazard                                    |                              | 0,76                       |
| 95%-os CI                                                   |                              | (0,62-0,92)                |
| p-érték <sup>a</sup>                                        |                              | 0,005                      |
| Recidívamentes túlélés (Failure-Free survival) <sup>b</sup> |                              |                            |
| Medián (hónap)                                              | 20,4                         | 12                         |
| 95%-os CI                                                   | 16,8-25,2                    | 9,6-12                     |
| Korrigált relatív hazard                                    |                              | 0,66                       |
| 95%-os CI                                                   |                              | (0,57-0,76)                |
| p-érték <sup>a</sup>                                        |                              | < 0,001                    |

<sup>a</sup>A p-értéket a valószínűségi hányados teszt (likelihood ratio teszt) alapján számolták, a stratifikációs faktorokhoz igazították (kivéve centrumban és tervezett hormonkezelés esetén), és a vizsgálati időszak alapján stratifikálták

<sup>b</sup>Recidívamentes túlélés (Failure-Free survival): a randomizálástól a következők legalább egyikének első igazolásáig eltelt idő: biokémiai recidíva (definíció szerint a 24 héten belüli legalacsonyabb PSA érték 50%-os emelkedése, ami 4 ng/ml feletti érték, és ezt ismételt vizsgálat vagy kezelés igazolta); lokális progresszió a nyirokcsomókban vagy távoli metasztázist jelentő progresszió; csontrendszeri érintő esemény; vagy prosztatacarcinoma okozta halál.

#### CHAARTED vizsgálat

Az androgén deprivációs terápia (ADT) kezdetekor alkalmazott docetaxel biztonságosságát és hatékonyságát értékelték metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinómában szenvedő betegeknél, egy randomizált, III. fázisú, multicentrikus vizsgálatban (CHAARTED). Összesen 790 beteget soroltak be 2 kezelési csoportba:

- ADT + 75mg/m<sup>2</sup> docetaxel az ADT kezdetekor alkalmazva, 3 hetenként, 6 cikluson át
- ADT önmagában

A medián teljes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a docetaxel kezelési csoportban, mint az ADT-t önmagában kapó csoportban. Ez 13,6 hónappal hosszabb medián teljes túlélést jelelt a docetaxellel kombinációban alkalmazott ADT esetén (relatív hazard [HR] = 0,61, 95%-os konfidencia intervallum [CI] = 0,47-0,80, p = 0,0003).

A docetaxel-kar hatásossági eredményeit a kontroll karhoz képest a lenti táblázat összegzi:

A docetaxel és az ADT kombináció alkalmazásának hatásossága metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinómában szenvedő betegeknél (CHAARTED)

| Végpont                                                                        | Docetaxel + ADT | ADT önmagában |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------|
| Betegek száma                                                                  | 397             | 393           |
| Medián teljes túlélés (hónap)                                                  |                 |               |
| Minden beteg                                                                   | 57,6            | 44,0          |
| 95%-os CI                                                                      | 49,1-72,8       | 34,4-49,1     |
| Korrigált relatív hazard                                                       | 0,61            | --            |
| 95%-os CI                                                                      | (0,47-0,80)     | --            |
| p-érték <sup>a</sup>                                                           | 0,0003          | --            |
| Progressziómentes túlélés                                                      |                 |               |
| Medián (hónap)                                                                 | 19,8            | 11,6          |
| 95%-os CI                                                                      | 16,7-22,8       | 10,8-14,3     |
| Korrigált relatív hazard                                                       | 0,60            | --            |
| 95%-os CI                                                                      | 0,51-0,72       | --            |
| p-érték*                                                                       | P<0,0001        | --            |
| PSA válasz** a 6. hónapnál – N(%)                                              | 127 (32,0)      | 77 (19,6)     |
| p-érték <sup>a*</sup>                                                          | < 0,0001        | --            |
| PSA válasz** a 12. hónapnál – N(%)                                             | 110 (27,7)      | 66 (16,8)     |
| p-érték <sup>a*</sup>                                                          | < 0,0001        | --            |
| Kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma jelentkezéséig eltelt idő <sup>b</sup> |                 |               |
| Medián (hónap)                                                                 | 20,2            | 11,7          |
| 95%-os CI                                                                      | (17,2-23,6)     | (10,8-14,7)   |
| Korrigált relatív hazard                                                       | 0,61            | --            |
| 95%-os CI                                                                      | (0,51-0,72)     | --            |
| p-érték <sup>a*</sup>                                                          | <0,0001         | --            |
| Klinikai progresszióig eltelt idő <sup>c</sup>                                 |                 |               |
| Medián (hónap)                                                                 | 33,0            | 19,8          |
| 95%-os CI                                                                      | (27,3-41,2)     | (17,9-22,8)   |
| Korrigált relatív hazard                                                       | 0,61            | --            |
| 95%-os CI                                                                      | (0,50-0,75)     | --            |
| p-érték <sup>a*</sup>                                                          | < 0,0001        | --            |

<sup>a</sup> Az eseményig eltelt idő változói: rétegzett log-rank próba.

Válaszarány változói: Fisher-féle egzakt próba

\* p-érték leíró céllal.

\*\* PSA válasz: prosztataspecifikus antigén válasz: PSA-szint < 0,2 ng/ml, két egymást követő alkalommal, legalább 4 hét eltéréssel mérve.

<sup>b</sup> Kasztációrezisztens prosztatacarcinoma jelentkezéséig eltelt idő = a randomizációtól a PSA progresszióig vagy a klinikai progresszióig (azaz: tüneteket okozó csontmetasztázisok súlyosbodása, progresszió a szolid tumorokban a hatást mérő kritériumok [Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST] alapján, vagy a daganat miatt bekövetkezett klinikai állapotromlás a vizsgáló értékelése szerint) eltelt idő, amelyik előbb teljesül.

<sup>c</sup> A klinikai progresszióig eltelt idő = a randomizációtól a klinikai progresszióig eltelt idő (tüneteket okozó csontmetasztázisok súlyosbodása, progresszió a RECIST kritériumok alapján, vagy a daganat miatt bekövetkezett klinikai állapotromlás a vizsgáló értékelése szerint).

### Gyomor adenocarcinoma

Egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált vizsgálatot végeztek, hogy kiértékeljék a docetaxel biztonságosságát és a hatásosságát, metasztatikus gyomor adenocarcinómában – beleértve a gastroesophagealis junkció 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 ciklusok 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 kockázatsökkenése 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 eredményeket a következő táblázatban foglalták össze.

#### A docetaxel hatásossága gyomor adenocarcinómában szenvedő betegek kezelésében

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

\*Nem rétegzett log rang-próba

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

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

Összességében, az életminőség (QoL) és a klinikai előnyre 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 elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban (TAX323) a

docetaxel indukciós kezelés hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták fej- és nyaki squamosus carcinomában (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 a 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 protokoll szerinti kezelést három hetes 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 progrediált, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően (PF/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 protokoll szerinti kezelést három hetes 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 progrediált, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően alkalmazott (PF/RT) sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek. A locoregionalis besugárzást vagy hagyományos dózisokkal (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 ciprofloxacint 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) 33,7 hónapos (medián érték) utánkövetési időszak esetén. A teljes túlélés medián ideje, mely a mortalitás kockázatának 28%-os csökkenésével ( $p = 0,0128$ ) járt, szintén szignifikánsan hosszabb volt a TPF-karon, mint a PF-karon (teljes túlélés medián ideje: 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 (kezelendő – intention-to-treat – értékelés)

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



|                                                                       |                                |                                |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| A válasz medián időtartama a kemoterápia + sugárterápiára (95%-os CI) | n = 128<br>15,7<br>(13,4-24,6) | n = 106<br>11,7<br>(10,2-17,4) |
| Relatív hazard (95%-os CI)<br>**p-érték                               | 0,72<br>(0,52-0,99)<br>0,0457  |                                |

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

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

\*\* Nem rétegzett log rang-próba

\*\*\* Khí-négyzet teszt

#### *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 előny paraméterek*

A performance status skála, melynek a fej- és nyak alsó részét alkalmazták annak megállapítására, hogy milyen a beszéd érthetősége, étkezés nyilvános helyen, szokványos táplálkozás lehetősége, szignifikánsan kedvezőbb értékeket mutatott a TPF-karon szereplő betegek esetén, mint a PF-karon lévőknél.

A WHO performance status szerint az állapotromlás első jeléig eltelt medián idő szignifikánsan 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 elrendezésű, III. fázisú klinikai vizsgálatban (TAX324) értékelték lokálisan előrehaladott fej- és nyaki squamosus carcinómában (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 rezekábilis 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 lévő betegek, az első napon 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelt (T) kaptak intravénás infúzióban, majd 100 mg/m<sup>2</sup> ciszplatint (P) 30 perces – háromórás intravénás infúzió formájában, végül naponta 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót az 1-től a 4. napig. Ezt a kezelési protokoll szerinti kezelést 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 mg/m<sup>2</sup> ciszplatint (P) kaptak az első napon, 30 perces – háromórás intravénás infúzió formájában, majd 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót kaptak az 1-től az 5. napig. Ezt a kezelési protokoll szerinti kezelést 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 lévő 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 hétig, 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%-os konfidencia intervallum (CI) = 0,54 – 0,90), szignifikánsan hosszabb volt (log

rang-próba,  $p = 0,0058$ ) a docetaxelt tartalmazó kezelési séma esetén a PF-karral összehasonlítva (teljes túlélés medián ideje: 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 medián idejét illetően (TPF-re 35,5 hónap és a PF-re 13,1). Ez szintén statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, 0,71-es HR; 95%-os CI 0,56-0,90; log-rank teszt  $p = 0,004$ . A hatásossági eredményeket a következő táblázat mutatja be:

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

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

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

\* Nem korrigált rétegzett log rang-próba

\*\* Nem korrigált rétegzett log rang-próba, többszörös összehasonlításra nem korrigálva

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

NA - nem értelmezhető

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a DOCETAXEL ZENTIVA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőcarcinoma, nem kissejtes tüdőcarcinoma, prosztatacarcinoma, gyomorcarcinoma továbbá feji és nyaki carcinoma esetén, kivéve a II-es és III-as típusú kevésbé differenciált nasopharingealis carcinomát (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A docetaxel farmakokinetikai tulajdonságait daganatos betegeknél végzett I.f ázisú 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 fázisra pedig 11,1 órás felezési idővel. A késői szakasz részben annak

tulajdonítható, hogy a docetaxel viszonylag lassan áramlik ki a perifériás eloszlási térből.

### Eloszlás

A 100 mg/m<sup>2</sup>-es adag egyórás infúzióban történő alkalmazása után 3,7 mikrogramm/ml-es átlagos plazmacsúcsszintet kaptak, a megfelelő AUC pedig 4,6 óra×mikrogramm/ml volt. A teljes test clearance medián értéke 21 l/h/m<sup>2</sup>, a dinamikus egyensúlyi (steady state) megoszlási téré pedig 113 l volt. A teljestest-clearance interindividuális variabilitása megközelítőleg 50%-os volt. A docetaxel több mint 95%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

### Elimináció

Három daganatos betegnél végeztek vizsgálatot <sup>14</sup>C-docetaxellel. A docetaxel a terc-butil-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.

### Különleges betegcsoportok

#### *Kor és nem*

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.

#### *Májkárosodás*

Kis számú beteg (n = 23) esetében, akik enyhe, illetve közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedtek (ALAT, ASAT ≥ 1,5x és az alkalikus foszfatáz ≥ 2,5× nagyobb mint a normál érték felső határa) a teljes clearance átlagosan 27%-kal csökkent (lásd 4.2 pont).

#### *Folyadékretenció*

Enyhe vagy közepes fokú folyadékretenció esetén a docetaxel-clearance nem változott, súlyos folyadékretencióban szenvedő betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

### Kombinált kezelés

#### *Doxorubicin*

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.

#### *Kapecitabin*

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

#### *Ciszplatin*

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

#### *Ciszplatin és 5-fluoruracil*

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

### *Prednizon és dexametazon*

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

### *Prednizolon*

Nem észlelték a prednizolonnak a docetaxel farmakokinetikájára gyakorolt hatását.

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

A docetaxel karcinogén potenciálját nemvizsgálták.

A docetaxel *in vitro* micronucleus és kromoszóma aberrációs próbákban a CHO-K1 sejtekben, és *in vivo* micronucleus teszt 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**

Poliszorbát 80  
Vízmentes etanol  
Citromsav

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlan injekciós üveg  
3 év

#### Az injekciós üveg felnyitása után

Minden injekciós üveg csak egyszeri használatra alkalmas és felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felbontás követő tárolási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége.

#### Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően

Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aseptikus körülmények között kell elvégezni és a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a feloldást / hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

A docetaxel infúziós oldatot ajánlás szerint hozzáadva az infúziós zsák tartalmához, az oldat 25°C alatt tárolva 6 órán keresztül stabil marad. Hat órán belül fel kell használni (beleértve azt az egy óras időtartamot is, ameddig az intravénás infúzió beadása tart).

Az ajánlások szerint elkészített infúziós oldat felhasználás alatti fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes infúziós zsákban, 2-8°C között, 48 óráig tárolva igazolták.

A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

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

8 ml koncentrátumot tartalmazó 15 ml-es átlátszó (I-es típusú) injekciós üveg kék alumínium kupakkal és kék műanyag lepattintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 db injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

A DOCETAXEL ZENTIVA daganatellenes szer, ezért a többi potenciálisan toxikus vegyülethez hasonlóan a DOCETAXEL ZENTIVA oldat kezelése és elkészítése során óvatosságra van szükség. Kesztyű használata javasolt.

Amennyiben a DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a nyálkahártyákkal, akkor azokat vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

##### Az infúziós oldat elkészítése

**NE használjon egyéb olyan docetaxel tartalmú gyógyszerkészítményt ezzel a gyógyszerrel együtt (DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).**

**A DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot NEM szükséges oldószerrel előzetesen feloldani, a készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra.**

Minden egyes injekciós üveg egyszeri felhasználásra alkalmas és azonnal fel kell használni.

Amennyiben az injekciós üvegeket hűtve tárolják, a szükséges mennyiségű DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt felhasználás előtt 5 percig tartsa 25°C alatt. Szükséges lehet több DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátum alkalmazása a szükséges adag beadásához. Aseptikus körülmények között, kalibrált 21G tűvel ellátott fecskendővel vegye ki a DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátum szükséges mennyiségét.

**A „DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml”-tartalmazó injekciós üvegben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.**

A DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátumot 5%-os glükóz oldatot vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba kell injektálni egyszeri injektálással (egy beszúrással).

Amennyiben 200 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, alkalmazzon nagyobb infúziós térfogatot annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne haladja meg.

Az infúziós zsákban vagy palackban lévő infúziós oldatot kézzel, ringató mozdulatokkal össze kell keverni.

Az infúziós zsákban lévő oldatot 25°C alatt tárolva, 6 órán belül fel kell használni, melybe beleértendő az 1 órás időtartam amíg a beteg az infúziót kapja.

Mint minden parenterális készítményt, a DOCETAXEL ZENTIVA infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani

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

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Csehország

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

EU/1/07/384/005

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. április 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. április 20.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

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

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) az erre a termékre vonatkozó PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

A frissített kockázatkezelési tervet 2019. október 31-ig kell benyújtani.



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

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  
**DOBOZ/DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
docetaxel

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz trihidrát formájában.

20 mg docetaxel 1 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: poliszorbát 80, vízmentes etanol (további információkért lásd a betegtájékoztatót), és citromsav.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg

- 20 mg/1 ml

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

**Infúziós oldathoz adható.**

**FIGYELMEZTETÉS:** Szívja ki az injekciós üvegből a docetaxel-koncentrátum (20 mg/ml) szükséges mennyiségét és adja közvetlenül az infúziós oldathoz. Lásd a mellékelt elkészítési útmutatót.

Egyszer használatos injekciós üveg.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

CYTOTOXIKUS

A kezelés csak a citotoxikus gyógyszerek használatában járatos szakorvos felügyelete mellett végezhető.

## **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

Felhasználhatósági időtartam az infúziós zsákban: lásd a betegtájékoztatóban.

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

A fel nem használt mennyiséget az előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

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

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Csehország

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

EU/1/07/384/003

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

## **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Nem értelmezhető.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

Nem értelmezhető.

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ  
ADATOK  
INJEKCIÓS ÜVEG /DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml**

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

DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml steril koncentrátum  
docetaxel  
intravénás alkalmazás

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

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

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Vízmentes etanolt tartalmaz (lásd a betegtájékoztatót)

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  
**DOBOZ/DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4ml**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
docetaxel

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz trihidrát formájában.

80 mg docetaxel 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: poliszorbát 80, vízmentes etanol (további információkért lásd a betegtájékoztatót), és citromsav.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg

- 80 mg/4 ml

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

**Infúziós oldathoz adható.**

**FIGYELMEZTETÉS:** Szívja ki az injekciós üvegből a docetaxel-koncentrátum (20 mg/ml) szükséges mennyiségét és adja közvetlenül az infúziós oldathoz. Lásd a mellékelt elkészítési útmutatót.

Egyszer használatos injekciós üveg.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

CYTOTOXIKUS

A kezelés csak a citotoxikus gyógyszerek használatában járatos szakorvos felügyelete mellett végezhető.

## **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

Felhasználhatósági időtartam az infúziós zsákban: lásd a betegtájékoztatóban.

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

A fel nem használt mennyiséget az előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

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

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Csehország

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

EU/1/07/384/004

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

## **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.



**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Nem értelmezhető.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

Nem értelmezhető.

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ  
ADATOK  
INJEKCIÓS ÜVEG /DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml**

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

DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml steril koncentrátum  
docetaxel  
intravénás alkalmazás

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

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

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Vízmentes etanolt tartalmaz (lásd a betegtájékoztatót)

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  
**DOBOZ/DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
docetaxel

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz trihidrát formájában.

160 mg docetaxel 8 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: poliszorbát 80, vízmentes etanol (további információkért lásd a betegtájékoztatót), és citromsav.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg

- 160 mg/8 ml

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

**Infúziós oldathoz adható.**

**FIGYELMEZTETÉS:** Szívja ki az injekciós üvegből a docetaxel-koncentrátum (20 mg/ml) szükséges mennyiségét és adja közvetlenül az infúziós oldathoz. Lásd a mellékelt elkészítési útmutatót.

Egyszer használatos injekciós üveg.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

CYTOTOXIKUS

A kezelés csak a citotoxikus gyógyszerek használatában járatos szakorvos felügyelete mellett végezhető.

## **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

Felhasználhatósági időtartam az infúziós zsákban: lásd a betegtájékoztatóban.

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

A fel nem használt mennyiséget az előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

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

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Csehország

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

EU/1/07/384/005

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

## **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

## **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Nem értelmezhető.

## **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

Nem értelmezhető.

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK**  
**INJEKCIÓS ÜVEG /DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml**

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

DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml steril koncentrátum  
docetaxel  
intravénás alkalmazás

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

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

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Vízmentes etanolt tartalmaz (lásd a betegtájékoztatót)

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

**Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára**  
**DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz**  
**docetaxel**

---

**Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, kórházi gyógyszerészhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a DOCETAXEL ZENTIVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a DOCETAXEL ZENTIVA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a DOCETAXEL ZENTIVA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a DOCETAXEL ZENTIVA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer a DOCETAXEL ZENTIVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A gyógyszer neve DOCETAXEL ZENTIVA. A DOCETAXEL ZENTIVA hatóanyaga a docetaxel, amit a tiszafa leveléből állítanak elő.

A docetaxel a taxoidok csoportjába tartozó daganatellenes gyógyszer.

A DOCETAXEL ZENTIVA infúziót kezelőorvosa a rosszindulatú emlődaganat, a tüdődaganat bizonyos formájának (nem kissejtes tüdőrák), prosztatata- gyomor- vagy fej- és nyaki daganat kezelésére rendelte Önnek.

- Az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA önmagában vagy doxorubicinnal, trasztuzumabbal, illetve kapecitabinnal együtt alkalmazható.
- Nyirokcsomó érintettséggel járó korai vagy nyirokcsomó érintettség nélküli emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- A tüdődaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztatadaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.
- Áttétet képező gyomordaganat kezelésére, a DOCETAXEL ZENTIVA ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.
- Fej- és nyaki daganat kezelésére, a DOCETAXEL ZENTIVA ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.

**2. Tudnivalók a DOCETAXEL ZENTIVA alkalmazása előtt**

**Ön nem kaphat DOCETAXEL ZENTIVA-t**

- ha allergiás (túlérzékeny) a docetaxelre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.



- ha a fehérvérsejt száma túl alacsony.
- ha súlyos májbetegségben szenved.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Minden DOCETAXEL ZENTIVA-kezelés előtt vérvizsgálatokat fognak Önnél végezni, hogy ellenőrizzék, a DOCETAXEL ZENTIVA-kezeléshez szükséges számú vérttesttel és megfelelő májműködéssel rendelkezik-e. Fehérvérsejt rendellenesség esetén, ezzel összefüggő lázat vagy fertőzést tapasztalhat.

Tájékoztassa azonnal kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha hasi fájdalom vagy hasi érzékenység, hasmenés, végbélvérzés, véres széklet vagy láz fordul elő Önnél. Ezek a tünetek egy súlyos emésztőrendszeri toxicitás első jelei lehetnek, amely halálos lehet. Kezelőorvosának azonnal foglalkoznia kell ezekkel.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha látási problémái vannak. Látási problémák, különösen homályos látás esetén azonnal meg kell vizsgálni a szemét és a látását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha korábbi paklitaxel-kezeléskor allergiás reakciói alakultak ki.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha szívproblémái vannak.

Ha Önnél heveny vagy rosszabbodó tüdőprobléma (láz, légszomj vagy köhögés) alakul ki, kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Kezelőorvosa azonnal leállíthatja az Ön kezelését.

A DOCETAXEL ZENTIVA infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazon) kell szednie a DOCETAXEL ZENTIVA infúzió egyes mellékhatásai, elsősorban az allergiás reakciók és a folyadékviszatarlás (a kéz és a láb duzzanata, testtömeg-növekedés) lehető legkisebbre történő csökkentése érdekében.

A kezelés során a vérsejtek számának fenntartása céljából egyéb gyógyszerek adására lehet szükség.

Súlyos bőrreakciókat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxikus epidermális nekrolízist (TEN), és akut generalizált exantematózus puszulózist (AGEP) jelentettek a Docetaxel Zentiva-val kapcsolatban:

- SJS/TEN tünetei lehetnek a hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőre bármely részén (köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén), kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.
- AGEP tünete lehet a bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés (a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve), valamint lázzal járó hólyagos elváltozások.

Ha Önnél súlyos bőrreakciók vagy a fentiek bármelyike jelentkezik, azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A DOCETAXEL ZENTIVA alkoholt tartalmaz. Beszélje meg kezelőorvosával, ha Ön alkoholfüggőségben, epilepsziában vagy májkárosodásban szenved. Lásd még a „A DOCETAXEL ZENTIVA etanolt (alkohol) tartalmaz” pontot alább.

### **Egyéb gyógyszerek és a DOCETAXEL ZENTIVA**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a kórházi gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ez azért szükséges,

mert lehet hogy a DOCETAXEL ZENTIVA vagy egyéb alkalmazott készítmény nem a vártak megfelelően hat, és nagyobb valószínűséggel jelentkezhethet Önnél mellékhatás. A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Kérje kezelőorvosa tanácsát mielőtt bármilyen gyógyszer adnak be Önnek

A DOCETAXEL ZENTIVA NEM adható, ha Ön terhes, kivéve ha azt orvosa egyértelműen javallotta.

Nem szabad teherbe esnie a gyógyszeres kezelés ideje alatt, és hatékony fogamzásgátlási módszert kell a kezelés ideje alatt alkalmaznia, mivel a DOCETAXEL ZENTIVA káros lehet a születendő gyermekekre. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A DOCETAXEL ZENTIVA-kezelés ideje alatt nem szabad szoptatnia.

Ha Ön férfi és DOCETAXEL ZENTIVA-kezelésben részesül, nem javasolt a kezelés ideje alatt és azt követően még 6 hónapig a gyermeknemzés, és javasolt tanácsot kérni a spermiumok kezelés előtti konzerválását illetően, mivel a docetaxel megváltoztathatja a férfi nemzőképességet.

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

A készítményben található alkohol mennyisége ronthatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ennek a gyógyszernek olyan mellékhatásait tapasztalhatja, amelyek ronthatják az Ön gépjárművezetéshez, az eszközök használatához vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4. pont Lehetséges mellékhatások). Amennyiben így történik, ne vezessen járművet és ne használjon eszközöket vagy ne kezeljen gépeket, mielőtt ezt megbeszélte volna kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy kórházi gyógyszerészével.

### **A DOCETAXEL ZENTIVA etanolt (alkohol) tartalmaz**

Ez a készítmény 50 térfogat % vízmentes etanolt (alkohol), azaz legfeljebb 395 mg vízmentes etanolt tartalmaz injekciós üvegenként, ami 10 ml sörrel, 4 ml borral megegyező adag.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.

Alkalmazása megfontolandó, terhes vagy szoptató nőknél, gyermekeknél és magas rizikófaktorú betegeknél, például májbetegség vagy epilepszia esetén.

A készítményben található alkohol mennyisége hatással lehet a központi idegrendszerre (az idegrendszer azon része, melyhez az agy és a gerincvelő tartozik).

## **3. Hogyan kell alkalmazni a DOCETAXEL ZENTIVA-t ?**

A DOCETAXEL ZENTIVA-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.

### **Szokásos adag**

Az adag az Ön testsúlyától és általános állapotától függ. Orvosa az Ön testfelülete (m<sup>2</sup>) alapján fogja meghatározni a szükséges adagot.

### **Az alkalmazás módja**

A DOCETAXEL ZENTIVA-t vénába adott infúzió formájában kapja meg (intravénás alkalmazás). Az infúzió időtartama kb. 1 óra, amit Önnek a kórházban kell tölteni.

### **Az alkalmazás gyakorisága**

Általában háromhetente egyszer fog infúziót kapni.

Orvosa a vérvizsgálatai eredményétől, az Ön általános állapotától, illetve a DOCETAXEL ZENTIVA-kezelésre adott választól függően megváltoztathatja az adagot vagy az infúziók gyakoriságát. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenés, a szájnyalvó károsodása, zsibbadás vagy bizsergés és tüsszúrászerű érzés, láz fordul elő, és adja át neki a vérvizsgálatai eredményét. Ilyen információ lehetővé teszi az orvos számára, hogy eldöntse szükséges-e az adag csökkentése. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát, vagy a kórházi gyógyszerészt.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

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

Kezelőorvosa ezeket meg fogja beszélni Önnel, és el fogja magyarázni Önnek a kezelés lehetséges kockázatát és előnyeit.

A kizárólag DOCETAXEL ZENTIVA-ra vonatkozó leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: a vörösvértestek vagy a fehérvértestek számának csökkenése, kopaszság, hányinger, hányás, sebek a szájnyalvón, hasmenés és gyengeség.

A mellékhatások súlyossága fokozódhat ha a DOCETAXEL ZENTIVA-t más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

Az infúzió beadása közben a kórházban az alábbi allergiás reakciók fordulhatnak elő (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- kipirulás, bőrreakciók, viszketés
- mellkasi nyomásérzés, légzési nehézségek
- láz vagy hidegrázás
- hátfájás
- alacsony vérnyomás.

Súlyosabb reakciók is jelentkezhetnek.

Ha Önnek volt paklitaxellel kapcsolatos allergiás reakciója, akkor a docetaxelnél is tapasztalhat allergiás reakciót, ami súlyosabb formában jelentkezhet.

A kezelés ideje alatt a kórházi személyzet folyamatosan ellenőrizni fogja az Ön állapotát. Azonnal tájékoztassa őket, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

A DOCETAXEL ZENTIVA infúziók beadása közötti időszakban különböző előfordulási gyakorisággal, mely az alkalmazott gyógyszerkombinációtól függ, az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- fertőzések, a vörösvértestek (anémia), fehérvérsejtek (amelyek a fertőzések elleni védekezésben játszanak fontos szerepet) vagy vérlemezkék számának csökkenése;
- láz, amennyiben jelentkezik, azonnal jelezze kezelőorvosának;
- allergiás reakciók a fent leírtaknak megfelelően;
- az étvágy elvesztése (kóros étvágytalanság) ;
- álmatlanság;
- zsibbadás vagy bizsergés az ujjakban, illetve ízületi vagy izomfájdalmak;
- fejfájás;
- ízérzés megváltozása;
- szemgyulladás vagy fokozott könnyezés;
- duzzanat, mely a nyirokrendszer nem megfelelő működéséből adódik;

- légzési nehézség;
- orrfolyás, a torok és az orr gyulladása, köhögés;
- orrvérzés;
- sebek a szájbán;
- hasi panaszok, beleértve a hányingert, a hányást, a hasmenést és a székrekedést;
- hasi fájdalom;
- emésztési zavar;
- hajhullás: a kezelés befejezése után ismét megindul a normális hajnövekedés. Egyes esetekben (gyakoriság nem ismert) maradandó hajhullást figyeltek meg.
- bőrvörösség és duzzanat a tenyéren és a talpakon, ami a bőr hámlásához vezethet (ez megjelenhet a karokon, az arcon vagy a testen);
- a körmök elszíneződése, majd esetleges leválása;
- izomfájdalmak, hát- vagy csontfájdalmak;
- a menstruációs ciklusának megváltozása vagy megszűnése;
- kéz- és lábduzzanat;
- fáradtság, influenzaszerű tünetek;
- testtömegnövekedés vagy -csökkenés;
- felső légúti fertőzés.

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- szájüreg gombás fertőzése;
- kiszáradás;
- szédülés;
- halláskárosodás;
- vérnyomáscsökkenés, szabálytalan vagy gyors szívverés;
- szívelégtelenség;
- nyelőcsőgyulladás;
- szájszárazság;
- nehéz vagy fájdalmas nyelés;
- vérzés;
- a májenzimszintek emelkedése (ezért van szükség a rendszeres vérvizsgálatra).
- vércukorszint emelkedés (cukorbetegség/diabétesz);
- a vér kálium, kalcium, és/vagy foszfátszintjének csökkenése.

**Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- ájulás;
- az infúzió beadási helyén bőrreakciók, érgyulladás, duzzanat;
- vérrögképződés;
- akut mieloid leukémia és mielodiszplázias szindróma (vérképző rendszert érintő daganatos betegségek) jelentkezhet olyan betegeknél, akiknél a docetaxel bizonyos, daganatos betegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.

**Ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a vastag- vagy a vékonybél gyulladása, mely halálos lehet (gyakoriság nem ismert), bélfalátfűrődés.

**Nem ismert gyakoriság** (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg)

- intersticiális tüdőbetegség (a tüdő köhögést és légzési nehezítettséget okozó gyulladása. A tüdőgyulladás akkor is kialakulhat, amikor a docetaxel-kezelést sugárterápiával együtt alkalmazzák);
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzőes eredetű gyulladása);
- tüdőfibrozis (a tüdőben zajló hegesedés és tüdőszövet megvastagodás, mely légszomjjal jár);
- homályos látás, melyet a szemben lévő ideghártya duzzanata (cisztoid makula ödéma) okoz;
- a vér nátriumtartalmának, és/vagy magnéziumtartalmának csökkenése (az elektrolit-háztartás egyensúlyának zavarai);

- kamrai ritmuszavar vagy kamrai tahikardia (szabálytalan és/vagy szapora szívverésként nyilvánul meg, súlyos légszomj, szédülés, és/vagy ájulás). A tünetek némelyike súlyos lehet. Ha ez előfordul, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- az injekció beadását követően, a korábbi beadás helyén fellépő reakció;
- non-Hodgkin limfóma (az immunrendszert érintő daganatos betegség) és egyéb daganatos betegségek jelentkezhetnek olyan betegeknek, akiknél a docetaxelt bizonyos, daganatos betegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák;
- Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és toxikus epidermális nekrolízis (TEN) (hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőre bármely részén [köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén], kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.)
- akut generalizált exantematózus pusztulózis (AGEP) (bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés [a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve], valamint lázzal járó hólyagos elváltozások).

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás felentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell a DOCETAXEL ZENTIVA-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az injekciós üveg felnyitása után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felbontást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége, általában 25°C alatt tárolva, ez nem lehet hosszabb, mint 6 óra, melybe beleértendő az 1 órás infúzió beadási időtartam is.

Az ajánlások szerint elkészített infúziós oldat felhasználás alatti fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes infúziós zsákban, 2-8°C között, 48 óráig tárolva igazolták.

A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a DOCETAXEL ZENTIVA

- A készítmény hatóanyaga a docetaxel, trihidrát formájában. A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 80, vízmentes etanol (lásd 2. pont), citromsav.

### Milyen a DOCETAXEL ZENTIVA külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátum egy halványsárga vagy barnás-sárga színű oldat.

1 ml koncentrátumot tartalmazó 7 ml-es átlátszó (I-es típusú) injekciós üveg zöld alumínium kupakkal és zöld lepattintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 injekciós üvegben 1 milliliter koncentrátumot tartalmaz (20 mg docetaxel).

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Csehország

### A gyártó(k)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Németország

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

### België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

### Lietuva

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

### България

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 2 805 72 08  
PV-Bulgaria@zentiva.com

### Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

### Česká republika

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

### Magyarország

Zentiva, k.s.  
Tel.: +36 165 55 722  
PV-Hungary@zentiva.com

### Danmark

Zentiva, k.s.  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

### Malta

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 82 052  
PV-Malta@zentiva.com

### Deutschland

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

### Nederland

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

### Eesti

### Norge

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

#### **Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

#### **España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

#### **France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

#### **Hrvatska**

Zentiva, k.s.  
Tel: +385 155 17 772  
PV-Croatia@zentiva.com

#### **Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 766 803 944  
PV-Ireland@zentiva.com

#### **Ísland**

Zentiva, k.s.  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

#### **Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
+39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

#### **Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

#### **Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

Zentiva, k.s.  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

#### **Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

#### **Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

#### **Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

#### **România**

S.C. ZENTIVA S.A.  
Tel: +40 021 304 7597  
PV-Romania@zentiva.com

#### **Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

#### **Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

#### **Suomi/Finland**

Zentiva, k.s.  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

#### **Sverige**

Zentiva, k.s.  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

#### **United Kingdom**

Zentiva Pharma UK Limited  
Tel: +44 (0) 845 372 7101  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

#### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembernek szólnak:

## HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ A DOCETAXEL ZENTIVA 20 MG/1 ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ

---

*Olvassa el az Útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a DOCETAXEL ZENTIVA infúziós oldatot!*

### Ajánlások a biztonságos kezeléshez

A DOCETAXEL ZENTIVA daganatellenes szer, ezért a többi potenciálisan toxikus vegyülethez hasonlóan a DOCETAXEL ZENTIVA oldat kezelése és elkészítése során óvatosságra van szükség. Kesztyű használata javasolt.

Amennyiben a DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a nyálkahártyákkal, akkor azokat vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

### Az infúziós oldat elkészítése

**NE használjon egyéb olyan docetaxel tartalmú gyógyszerkészítményt ezzel a gyógyszerrel együtt (DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).**

**A DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot NEM szükséges oldószerral előzetesen feloldani, a készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra.**

- Minden injekciós üveg csak egyszeri használatra alkalmas és felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége. Szükséges lehet több DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazása a szükséges adag beadásához. Például 140 mg docetaxelhez 7 ml docetaxel koncentrátum oldatos infúzióhoz-t kell felhasználni.
- Aseptikus körülmények között, kalibrált 21G tűvel ellátott fecskendővel vegye ki az oldatos infúzióhoz való koncentrátumból a szükséges mennyiséget.

**A „DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml”-t tartalmazó injekciós üvegekben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.**

- Ezután egyszerre injektálja be a DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátumot az 5%-os glükóz oldatot vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba. Amennyiben 190 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, alkalmazzon nagyobb infúziós térfogatot annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne haladja meg.
- Az infúziós zsákban vagy palackban lévő infúziós oldatot kézzel, ringató mozdulatokkal össze kell keverni.
- Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aseptikus körülmények között kell elvégezni és az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a feloldást / hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

A docetaxel infúziós oldatot ajánlás szerint hozzáadva az infúziós zsák tartalmához, az oldat 25°C alatt tárolva 6 órán keresztül stabil marad. Hat órán belül fel kell használni (beleértve azt az egy órás időtartamot is, ameddig az intravénás infúzió beadása tart).

Az ajánlások szerint elkészített infúziós oldat felhasználás alatti fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes infúziós zsákban, 2-8°C között, 48 óráig tárolva igazolták.

A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.



- Mint minden parenterális készítményt, a DOCETAXEL ZENTIVA infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

Megsemmisítés:

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel . Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

**Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára**  
**DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz**  
**docetaxel**

---

**Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, a kórházi gyógyszerészhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a DOCETAXEL ZENTIVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a DOCETAXEL ZENTIVA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a DOCETAXEL ZENTIVA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a DOCETAXEL ZENTIVA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer a DOCETAXEL ZENTIVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A gyógyszer neve DOCETAXEL ZENTIVA. A DOCETAXEL ZENTIVA hatóanyaga a docetaxel, amit a tiszafa leveléből állítanak elő.

A docetaxel a taxoidok csoportjába tartozó daganatellenes gyógyszer.

A DOCETAXEL ZENTIVA infúziót kezelőorvosa a rosszindulatú emlődaganat, a tüdődaganat bizonyos formájának (nem kissejtes tüdőrák), prosztata- gyomor- vagy fej- és nyaki daganat kezelésére rendelte Önnek.

- Az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA önmagában vagy doxorubicinnal, trasztuzumabbal, illetve kapecitabinnal együtt alkalmazható.
- Nyirokcsomó érintettséggel járó vagy nyirokcsomó érintettség nélküli korai emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- A tüdődaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztatadaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.
- Áttétet képező gyomordaganat kezelésére, a DOCETAXEL ZENTIVA ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.
- Fej- és nyaki daganat kezelésére, a DOCETAXEL ZENTIVA ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.

**2. Tudnivalók a DOCETAXEL ZENTIVA alkalmazása előtt**

**Ön nem kaphat DOCETAXEL ZENTIVA-t:**

- ha allergiás (túlérzékeny) a docetaxelre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha a fehérvérsejt száma túl alacsony.

- ha súlyos májbetegségben szenved.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Minden DOCETAXEL ZENTIVA-kezelés előtt vérvizsgálatokat fognak Önnél végezni, hogy ellenőrizzék, a DOCETAXEL ZENTIVA-kezeléshez szükséges számú vértesttel és megfelelő májműködéssel rendelkezik-e. Fehérvérsejt rendellenesség esetén, ezzel összefüggő lázat vagy fertőzést tapasztalhat.

Tájékoztassa azonnal kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha hasi fájdalom vagy hasi érzékenység, hasmenés, végbélvérzés, véres széklet vagy fordul elő Önnél. Ezek a tünetek egy súlyos emésztőrendszeri toxicitás első jelei lehetnek, amely halálos lehet. Kezelőorvosának azonnal foglalkoznia kell ezekkel.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha látási problémái vannak. Látási problémák, különösen homályos látás esetén azonnal meg kell vizsgálni a szemét és a látását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha korábbi paklitaxel-kezeléskor allergiás reakciói alakultak ki.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha szívproblémái vannak.

Ha Önnél heveny vagy rosszabbodó tüdőprobléma (láz, légszomj vagy köhögés) alakul ki, kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Kezelőorvosa azonnal leállíthatja az Ön kezelését.

A DOCETAXEL ZENTIVA infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazon) kell szednie a DOCETAXEL ZENTIVA infúzió egyes mellékhatásai, elsősorban az allergiás reakciók és a folyadékviisszatartás (a kéz és a láb duzzanata, testtömeg-növekedés) lehető legkisebbre történő csökkentése érdekében.

A kezelés során a vérsejtek számának fenntartása céljából egyéb gyógyszerek adására lehet szükség.

Súlyos bőrreakciókat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxikus epidermális nekrolízist (TEN), és akut generalizált exantematózus puszulózist (AGEP) jelentettek a Docetaxel Zentiva-val kapcsolatban:

- SJS/TEN tünetei lehetnek a hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőre bármely részén (köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén), kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.
- AGEP tünete lehet a bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés (a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve), valamint lázzal járó hólyagos elváltozások.

Ha Önnél súlyos bőrreakciók vagy a fentiek bármelyike jelentkezik, azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A DOCETAXEL ZENTIVA alkoholt tartalmaz. Beszélje meg kezelőorvosával, ha Ön alkoholfüggőségben, epilepsziában vagy májkárosodásban szenved. Lásd még a „A DOCETAXEL ZENTIVA etanolt (alkohol) tartalmaz” pontot alább.

### **Egyéb gyógyszerek és a DOCETAXEL ZENTIVA**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a kórházi gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ez azért szükséges, mert lehet hogy a DOCETAXEL ZENTIVA vagy egyéb alkalmazott készítmény nem a vártak

megfelelően hat, és nagyobb valószínűséggel jelentkezhet Önnél mellékhatás. A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Kérje kezelőorvosa tanácsát mielőtt bármilyen gyógyszer adnak be Önnek

A DOCETAXEL ZENTIVA NEM adható, ha Ön terhes, kivéve ha azt orvosa egyértelműen javallotta.

Nem szabad teherbe esnie a gyógyszeres kezelés ideje alatt, és hatékony fogamzásgátlási módszert kell a kezelés ideje alatt alkalmaznia, mivel a DOCETAXEL ZENTIVA káros lehet a születendő gyermekekre. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A DOCETAXEL ZENTIVA-kezelés ideje alatt nem szabad szoptatnia.

Ha Ön férfi és DOCETAXEL ZENTIVA-kezelésben részesül, nem javasolt a kezelés ideje alatt és azt követően még 6 hónapig a gyermeknemzés, és javasolt tanácsot kérni a spermiumok kezelés előtti konzerválását illetően, mivel a docetaxel megváltoztathatja a férfi nemzőképességet.

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

A készítményben található alkohol mennyisége ronthatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ennek a gyógyszernek olyan mellékhatásait tapasztalhatja, amelyek ronthatják az Ön gépjárművezetéshez, az eszközök használatához vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4. pont Lehetséges mellékhatások). Amennyiben így történik, ne vezessen járművet és ne használjon eszközöket vagy ne kezeljen gépeket, mielőtt ezt megbeszélte volna kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy kórházi gyógyszerészével.

### **A DOCETAXEL ZENTIVA etanolt (alkohol) tartalmaz**

Ez a készítmény 50 térfogat % vízmentes etanolt (alkohol), azaz legfeljebb 1,58 g vízmentes etanolt tartalmaz injekciós üvegenként, ami 40 ml sörrel, 17 ml borral megegyező adag.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.

Alkalmazása megfontolandó terhes vagy szoptató nőknél, gyermekeknél és magas rizikófaktorú betegeknél, pl.: máj betegség vagy epilepszia esetén.

A készítményben található alkohol mennyisége hatással lehet a központi idegrendszerre (az idegrendszer azon része, melyhez az agy és a gerincvelő tartozik).

## **3. Hogyan kell alkalmazni a DOCETAXEL ZENTIVA-t?**

A DOCETAXEL ZENTIVA-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.

### **Szokásos adag**

Az adag az Ön testsúlyától és általános állapotától függ. Orvosa az Ön testfelülete (m<sup>2</sup>) alapján fogja meghatározni a szükséges adagot.

### **Az alkalmazás módja**

A DOCETAXEL ZENTIVA-t vénába adott infúzió formájában kapja meg (intravénás alkalmazás). Az infúzió időtartama kb. 1 óra, amit Önnek a kórházban kell tölteni.

### **Az alkalmazás gyakorisága**

Általában háromhetente egyszer fog infúziót kapni.

Orvosa a vérvizsgálatai eredményétől, az Ön általános állapotától, illetve a DOCETAXEL ZENTIVA-kezelésre adott választól függően megváltoztathatja az adagot vagy az infúziók gyakoriságát. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenés, a szájnyalvokhártya kisebeseése, zsibbadás vagy bizsergés és túsúrásszerű érzés, láz fordul elő, és adja át neki a vérvizsgálatai eredményét. Ilyen információ lehetővé teszi az orvos számára, hogy eldöntse szükséges-e az adag csökkentése. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát, vagy a kórházi gyógyszerészt.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

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

Kezelőorvosa ezeket meg fogja beszélni Önnel, és el fogja magyarázni Önnek a kezelés lehetséges kockázatát és előnyeit.

A kizárólag DOCETAXEL ZENTIVA-ra vonatkozó leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: a vörösvértestek vagy a fehérvértestek számának csökkenése, kopaszság, hányinger, hányás, sebek a szájnyalvokhártyán, hasmenés és gyengeség.

A mellékhatások súlyossága fokozódhat ha a DOCETAXEL ZENTIVA-t más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

Az infúzió beadása közben a kórházban az alábbi allergiás reakciók fordulhatnak elő (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- kipirulás, bőrreakciók, viszketés,
- mellkasi nyomásérzés, légzési nehézségek,
- láz vagy hidegrázás,
- hátfájás,
- alacsony vérnyomás.

Súlyosabb reakciók is jelentkezhetnek.

Ha Önnek volt paklitaxellel kapcsolatos allergiás reakciója, akkor a docetaxelnél is tapasztalhat allergiás reakciót, ami súlyosabb formában jelentkezhet.

A kezelés ideje alatt a kórházi személyzet folyamatosan ellenőrizni fogja az Ön állapotát. Azonnal tájékoztassa őket, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

A DOCETAXEL ZENTIVA infúziók beadása közötti időszakban különböző előfordulási gyakorisággal, mely az alkalmazott gyógyszerkombinációktól függ, az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- fertőzések, a vörösvértestek (anémia), fehérvérsejtek (amelyek a fertőzések elleni védekezésben játszanak fontos szerepet) vagy vérlemezkék számának csökkenése;
- láz, amennyiben jelentkezik, azonnal jelezze kezelőorvosának;
- allergiás reakciók a fent leírtaknak megfelelően;
- az étvágy elvesztése (kóros étvágytalanság);
- álmatlanság;
- zsibbadás vagy bizsergés az ujjakban, illetve ízületi vagy izomfájdalmak;
- fejfájás;
- ízérzés megváltozása;
- szemgyulladás vagy fokozott könnyezés;
- duzzanat, mely a nyirokrendszer nem megfelelő működéséből adódik;

- légzési nehézség;
- orrfolyás, a torok és az orr gyulladása, köhögés;
- orrvérzés;
- sebek a szájbán;
- hasi panaszok, beleértve a hányingert, a hányást, a hasmenést és a székrekedést;
- hasi fájdalom;
- emésztési zavar;
- hajhullás: a kezelés befejezése után ismét megindul a normális hajnövekedés. Egyes esetekben (gyakoriság nem ismert) maradandó hajhullást figyeltek meg.
- bőrvörösség és duzzanat a tenyéren és a talpakon, ami a bőr hámlásához vezethet (ez megjelenhet a karokon, az arcon vagy a testen);
- a körmök elszíneződése, majd esetleges leválása;
- izomfájdalmak, hát- vagy csontfájdalmak;
- a menstruációs ciklusának megváltozása vagy megszűnése;
- kéz- és lábduzzanat;
- fáradtság, influenzaszerű tünetek;
- testtömeg-növekedés vagy -csökkenés;
- felső légúti fertőzés..

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- szájüreg gombás fertőzése;
- kiszáradás;
- szédülés;
- halláskárosodás;
- vérnyomáscsökkenés, szabálytalan vagy gyors szívverés;
- szívelégtelenség;
- nyelőcsőgyulladás;
- szájszárazság;
- nehéz vagy fájdalmas nyelés;
- vérzés;
- a májenzimszintek emelkedése (ezért van szükség a rendszeres vérvizsgálatra);
- vércukorszint emelkedés (cukorbetegség/diabétesz);
- a vér kálium, kalcium, és/vagy foszfátszintjének csökkenése.

**Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- ájulás;
- az infúzió beadási helyén bőrreakciók, érgyulladás, duzzanat;
- vérrögképződés;
- akut mieloid leukémia és mielodiszplázias szindróma (vérképző rendszert érintő daganatos betegségek) jelentkezhet olyan betegeknél, akiknél a docetaxel bizonyos, daganatos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.

**Ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a vastag- vagy a vékonybél gyulladása, mely halálos lehet (gyakoriság nem ismert), bélfalátfűródás.

**Nem ismert gyakoriság** (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg)

- intersticiális tüdőbetegség (a tüdő köhögést és légzési nehezítettséget okozó gyulladása. A tüdőgyulladás akkor is kialakulhat, amikor a docetaxel-kezelést sugárterápiával együtt alkalmazzák);
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzőes eredetű gyulladása);
- tüdőfibrozis (a tüdőben zajló hegesedés és tüdőszövet megvastagodás, mely légszomjjal jár);
- homályos látás, melyet a szemben lévő ideghártya duzzanata (cisztoid makula ödéma) okoz;
- a vér nátriumtartalmának, és/vagy magnéziumtartalmának csökkenése (az elektrolit-háztartás egyensúlyának zavarai);

- kamrai ritmuszavar vagy kamrai tahikardia (szabálytalan és/vagy szapora szívverésként nyilvánul meg, súlyos légszomj, szédülés, és/vagy ájulás). A tünetek némelyike súlyos lehet. Ha ez előfordul, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- az injekció beadását követően, a korábbi beadás helyén fellépő reakció;
- non-Hodgkin limfóma (az immunrendszert érintő daganatos betegség) és egyéb daganatos betegségek jelentkezhetnek olyan betegeknél, akiknél a docetaxelt bizonyos, daganatos betegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák;
- Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és toxikus epidermális nekrolízis (TEN) (hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőre bármely részén [köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén], kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.)
- akut generalizált exantematózus pusztulózis (AGEP) (bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés [a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve], valamint lázzal járó hólyagos elváltozások).
- 

### Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### 5. Hogyan kell a DOCETAXEL ZENTIVA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az injekciós üveg felnyitása után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felbontást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége, általában 25°C alatt tárolva, ez nem lehet hosszabb, mint 6 óra, melybe beleértendő az 1 órás infúzió beadási időtartam is.

Az ajánlások szerint elkészített infúziós oldat felhasználás alatti fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes infúziós zsákban, 2-8°C között, 48 óráig tárolva igazolták.

A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a DOCETAXEL ZENTIVA

- A készítmény hatóanyaga a docetaxel, trihidrát formájában. A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 80, vízmentes etanol (lásd 2. pont), citromsav.

### Milyen a DOCETAXEL ZENTIVA külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátum egy halványsárga vagy barnás-sárga színű oldat.

4 ml koncentrátumot tartalmazó 7 ml-es átlátszó (I-es típusú) injekciós üveg magenta alumínium kupakkal és magenta műanyag lepattintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 injekciós üvegben 4 milliliter koncentrátumot tartalmaz (80 mg docetaxel).

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Csehország

### A gyártó(k)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst

65926 Frankfurt am Main

Németország

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

### België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 280 86 420

PV-Belgium@zentiva.com

### Lietuva

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

### България

Zentiva, k.s.

Тел: + 359 2 805 72 08

PV-Bulgaria@zentiva.com

### Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +352 208 82330

PV-Luxembourg@zentiva.com

### Česká republika

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267 241 111

PV-Czech-Republic@zentiva.com

### Magyarország

Zentiva, k.s.

Tel.: +36 165 55 722

PV-Hungary@zentiva.com

### Danmark

Zentiva, k.s.

Tlf: +45 787 68 400

PV-Denmark@zentiva.com

### Malta

Zentiva, k.s.

Tel: +356 277 82 052

PV-Malta@zentiva.com

### Deutschland

Zentiva Pharma GmbH

Tel: +49 (0) 800 53 53 010

PV-Germany@zentiva.com

### Nederland

Zentiva, k.s.

Tel: +31 202 253 638

PV-Netherlands@zentiva.com

### Eesti

Zentiva, k.s.

### Norge

Zentiva, k.s.



Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

#### **Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

#### **España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

#### **France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

#### **Hrvatska**

Zentiva, k.s.  
Tel: +385 155 17 772  
PV-Croatia@zentiva.com

#### **Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 766 803 944  
PV-Ireland@zentiva.com

#### **Ísland**

Zentiva, k.s.  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

#### **Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
+39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

#### **Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

#### **Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

#### **Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

#### **Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

#### **Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

#### **România**

S.C. ZENTIVA S.A.  
Tel: +40 021 304 7597  
PV-Romania@zentiva.com

#### **Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

#### **Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

#### **Suomi/Finland**

Zentiva, k.s.  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

#### **Sverige**

Zentiva, k.s.  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

#### **United Kingdom**

Zentiva Pharma UK Limited  
Tel: +44 (0) 845 372 7101  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

#### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembernek szólnak:

## HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ A DOCETAXEL ZENTIVA 80 MG/4 ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ

---

*Olvassa el az Útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a DOCETAXEL ZENTIVA infúziós oldatot!*

### Ajánlások a biztonságos kezeléshez

A DOCETAXEL ZENTIVA daganatellenes szer, ezért a többi potenciálisan toxikus vegyülethez hasonlóan a DOCETAXEL ZENTIVA oldat kezelése és elkészítése során óvatosságra van szükség. Kesztyű használata javasolt.

Amennyiben a DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a nyálkahártyákkal, akkor azokat vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

### Az infúziós oldat elkészítése

**NE használjon egyéb olyan docetaxel tartalmú gyógyszerkészítményt ezzel a gyógyszerrel együtt (DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).**

**A DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot NEM szükséges oldószerrel előzetesen feloldani, a készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra.**

- Minden injekciós üveg csak egyszeri használatra alkalmas és felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége. Szükséges lehet több DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazása a szükséges adag beadásához. Például 140 mg docetaxelhez 7 ml docetaxel koncentrátum oldatos infúzióhoz-t kell felhasználni.
- Aseptikus körülmények között, kalibrált 21 G tűvel ellátott fecskendővel vegye ki az oldatos infúzióhoz való koncentrátumból a szükséges mennyiséget.

**A „DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml”-t tartalmazó injekciós üvegekben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.**

- Ezután egyszerre injektálja be a DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátumot az 5%-os glükóz oldatot vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba. Amennyiben 190 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, alkalmazzon nagyobb infúziós térfogatot annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne haladja meg.
- Az infúziós zsákban vagy palackban lévő infúziós oldatot kézzel, ringató mozdulatokkal össze kell keverni.
- Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aseptikus körülmények között kell elvégezni és az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a feloldást / hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

A docetaxel infúziós oldatot ajánlás szerint hozzáadva az infúziós zsák tartalmához, az oldat 25°C alatt tárolva 6 órán keresztül stabil marad. Hat órán belül fel kell használni (beleértve azt az egy órás időtartamot is, ameddig az intravénás infúzió beadása tart).

Az ajánlások szerint elkészített infúziós oldat felhasználás alatti fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes infúziós zsákban, 2-8°C között, 48 óráig tárolva igazolták.

A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.

- Mint minden parenterális készítményt, a DOCETAXEL ZENTIVA infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

Megsemmisítés:

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel . Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz docetaxel

---

**Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, kórházi gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a DOCETAXEL ZENTIVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a DOCETAXEL ZENTIVA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a DOCETAXEL ZENTIVA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a DOCETAXEL ZENTIVA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a DOCETAXEL ZENTIVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A gyógyszer neve DOCETAXEL ZENTIVA. A DOCETAXEL ZENTIVA hatóanyaga a docetaxel, amit a tiszafa leveléből állítanak elő.

A docetaxel a taxoidok csoportjába tartozó daganatellenes gyógyszer.

A DOCETAXEL ZENTIVA infúziót kezelőorvosa a rosszindulatú emlődaganat, a tüdődaganat bizonyos formájának (nem kissejtes tüdőrák), prosztatata- gyomor- vagy fej- és nyaki daganat kezelésére rendelte Önnek.

- Az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA önmagában vagy doxorubicinnal, trasztuzumabbal, illetve kapecitabinnal együtt alkalmazható.
- Nyirokcsomó érintettséggel járó vagy nyirokcsomó érintettség nélküli korai emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- A tüdődaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztatadaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.
- Áttétet képező gyomordaganat kezelésére, a DOCETAXEL ZENTIVA ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.
- Fej- és nyaki daganat kezelésére, a DOCETAXEL ZENTIVA ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.

## 2. Tudnivalók a DOCETAXEL ZENTIVA alkalmazása előtt

### Ön nem kaphat DOCETAXEL ZENTIVA-t

- ha allergiás (túlérzékeny) a docetaxelre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha a fehérvérsejt száma túl alacsony.
- ha súlyos májbetegségben szenved.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Minden DOCETAXEL ZENTIVA-kezelés előtt vérvizsgálatokat fognak Önnél végezni, hogy ellenőrizzék, a DOCETAXEL ZENTIVA-kezeléshez szükséges számú vértesttel és megfelelő májműködéssel rendelkezik-e. Fehérvérsejt rendellenesség esetén, ezzel összefüggő lázat vagy fertőzést tapasztalhat.

Tájékoztassa azonnal kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha hasi fájdalom vagy hasi érzékenység, hasmenés, végbélvérzés, véres széklet vagy láz fordul elő Önnél. Ezek a tünetek egy súlyos emésztőrendszeri toxicitás első jelei lehetnek, amely halálos lehet. Kezelőorvosának azonnal foglalkoznia kell ezekkel.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha látási problémái vannak. Látási problémák, különösen homályos látás esetén azonnal meg kell vizsgálni a szemét és a látását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha korábbi paklitaxel-kezeléskor allergiás reakciói alakultak ki.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha szívproblémái vannak.

Ha Önnél heveny vagy rosszabbodó tüdőprobléma (láz, légszomj vagy köhögés) alakul ki, kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Kezelőorvosa azonnal leállíthatja az Ön kezelését.

A DOCETAXEL ZENTIVA infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazont) kell szednie a DOCETAXEL ZENTIVA infúzió egyes mellékhatásai, elsősorban az allergiás reakciók és a folyadékviisszatartás (a kéz és a láb duzzanata,, testtömeg-növekedés) lehető legkisebbre történő csökkentése érdekében.

A kezelés során a vérsejtek számának fenntartása céljából egyéb gyógyszerek adására lehet szükség.

Súlyos bőrreakciókat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxikus epidermális nekrolízist (TEN), és akut generalizált exantematózus puszulózist (AGEP) jelentettek a Docetaxel Zentiva-val kapcsolatban:

- SJS/TEN tünetei lehetnek a hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőre bármely részén (köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén), kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.
- AGEP tünete lehet a bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés (a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve), valamint lázzal járó hólyagok elváltozások.

Ha Önnél súlyos bőrreakciók vagy a fentiek bármelyike jelentkezik, azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel

A DOCETAXEL ZENTIVA alkoholt tartalmaz. Beszélje meg kezelőorvosával, ha Ön alkoholfüggőségben, epilepsziában vagy májkárosodásban szenved. Lásd még a „A DOCETAXEL ZENTIVA etanolt (alkohol) tartalmaz” pontot alább.

### **Egyéb gyógyszerek és a DOCETAXEL ZENTIVA**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a kórházi gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ez azért szükséges, mert lehet hogy a DOCETAXEL ZENTIVA vagy egyéb alkalmazott készítmény nem a vártak megfelelően hat, és nagyobb valószínűséggel jelentkezhethet Önnél mellékhatás. A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Kérje kezelőorvosa tanácsát mielőtt bármilyen gyógyszer adnak be Önnek.

A DOCETAXEL ZENTIVA NEM adható, ha Ön terhes, kivéve ha azt orvosa egyértelműen javallotta.

Nem szabad teherbe esnie a gyógyszeres kezelés ideje alatt, és hatékony fogamzásgátlási módszert kell a kezelés ideje alatt alkalmaznia, mivel a DOCETAXEL ZENTIVA káros lehet a születendő gyermekre. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A DOCETAXEL ZENTIVA-kezelés ideje alatt nem szabad szoptatnia.

Ha Ön férfi és DOCETAXEL ZENTIVA-kezelésben részesül, nem javasolt a kezelés ideje alatt és azt követően még 6 hónapig a gyermeknemzés, és javasolt tanácsot kérni a spermiumok kezelés előtti konzerválását illetően, mivel a docetaxel megváltoztathatja a férfi nemzőképességet

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

A készítményben található alkohol mennyisége ronthatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ennek a gyógyszernek olyan mellékhatásait tapasztalhatja, amelyek ronthatják az Ön gépjárművezetéshez, az eszközök használatához vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4. pont Lehetséges mellékhatások). Amennyiben így történik, ne vezessen járművet és ne használjon eszközöket vagy ne kezeljen gépeket, mielőtt ezt megbeszélte volna kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy kórházi gyógyszerészével.

### **A DOCETAXEL ZENTIVA etanolt (alkohol) tartalmaz**

Ez a készítmény 50 térfogat % vízmentes etanolt (alkohol), azaz legfeljebb 3,16 g vízmentes etanolt tartalmaz injekciós üvegenként, ami 80 ml sörrel vagy 33 ml borral megegyező adag.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmatlan.

Alkalmazása megfontolandó, terhes vagy szoptató nőknél, gyermekeknél és magas rizikófaktorú betegeknél, például májbetegség vagy epilepszia esetén.

A készítményben található alkohol mennyisége hatással lehet a központi idegrendszerre (az idegrendszer azon része, melyhez az agy és a gerincvelő tartozik).

### **3. Hogyan kell alkalmaznia a DOCETAXEL ZENTIVA-t ?**

A DOCETAXEL ZENTIVA-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.

## Szokásos adag

Az adag az Ön testsúlyától és általános állapotától függ. Orvosa az Ön testfelülete (m<sup>2</sup>) alapján fogja meghatározni a szükséges adagot.

## Az alkalmazás módja

A DOCETAXEL ZENTIVA-t vénába adott infúzió formájában kapja meg (intravénás alkalmazás). Az infúzió időtartama kb. 1 óra, amit Önnek a kórházban kell tölteni.

## Az alkalmazás gyakorisága

Általában háromhetente egyszer fog infúziót kapni.

Orvosa a vérvizsgálatai eredményétől, az Ön általános állapotától, illetve a DOCETAXEL ZENTIVA-kezelésre adott választól függően megváltoztathatja az adagolást vagy az infúziók gyakoriságát. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenés, a szájnyalvókahártya kisebbedése, zsibbadás vagy bizsergés és tüsszúrászerű érzés, láz fordul elő, és adja át neki a vérvizsgálatai eredményét. Ilyen információ lehetővé teszi az orvos számára, hogy eldöntse szükséges-e az adag csökkentése. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát, vagy a kórházi gyógyszerészt.

## 4. Lehetséges mellékhatások

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

Kezelőorvosa ezeket meg fogja beszélni Önnel, és el fogja magyarázni Önnek a kezelés lehetséges kockázatát és előnyeit.

A kizárólag DOCETAXEL ZENTIVA-ra vonatkozó leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: a vörösvértestek vagy a fehérvértestek számának csökkenése, kopaszság, hányinger, hányás, sebek a szájnyalvókahártyán, hasmenés és gyengeség.

A mellékhatások súlyossága fokozódhat ha a DOCETAXEL ZENTIVA-t más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

Az infúzió beadása közben a kórházban az alábbi allergiás reakciók fordulhatnak elő (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- kipirulás, bőrreakciók, viszketés,
- mellkasi nyomásérzés, légzési nehézségek,
- láz vagy hidegrázás,
- hátfájás,
- alacsony vérnyomás.

Súlyosabb reakciók is jelentkezhetnek.

Ha Önnek volt paklitaxellel kapcsolatos allergiás reakciója, akkor a docetaxelnél is tapasztalhat allergiás reakciót, ami súlyosabb formában jelenkezhet.

A kezelés ideje alatt a kórházi személyzet folyamatosan ellenőrizni fogja az Ön állapotát. Azonnal tájékoztassa őket, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

A DOCETAXEL ZENTIVA infúziók beadása közötti időszakban különböző előfordulási gyakorisággal, mely az alkalmazott gyógyszerkombinációktól függ, az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- fertőzések, a vörösvértestek (anémia), fehérvérsejtek (amelyek a fertőzések elleni védekezésben

- játszanak fontos szerepet) vagy vérlemezkek számának csökkenése;
- láz, amennyiben jelentkezik, azonnal jelezze kezelőorvosának;
- allergiás reakciók a fent leírtaknak megfelelően;
- az étvágy elvesztése (kóros étvágytalanság);
- álmatlanság;
- zsibbadás vagy bizsergés az ujjakban, illetve ízületi vagy izomfájdalmak;
- fejfájás;
- ízérzés megváltozása;
- szemgyulladás vagy fokozott könnyezés;
- duzzanat, mely a nyirokrendszer nem megfelelő működéséből adódik;
- légzési nehézség;
- orrfolyás, a torok és az orr gyulladása, köhögés;
- orrvérzés;
- sebek a szájbán;
- hasi panaszok, beleértve a hányingert, a hányást, a hasmenést és a székrekedést;
- hasi fájdalom;
- emésztési zavar;
- hajhullás: a kezelés befejezése után ismét megindul a normális hajnövekedés. Egyes esetekben (gyakoriság nem ismert) maradandó hajhullást figyeltek meg.
- bőrvörösség és duzzanat a tenyéren és a talpakon, ami a bőr hámlásához vezethet (ez megjelenhet a karokon, az arcon vagy a testen);
- a körmök elszíneződése, majd esetleges leválása;
- izomfájdalmak, hát- vagy csontfájdalmak;
- a menstruációs ciklusának megváltozása vagy megszűnése;
- kéz- és lábduzzanat;
- fáradtság, influenzaszerű tünetek;
- testtömeg-növekedés vagy -csökkenés;
- felső légúti fertőzés.

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- szájüreg gombás fertőzése;
- kiszáradás
- szédülés;
- halláskárosodás;
- vérnyomáscsökkenés, szabálytalan vagy gyors szívverés;
- szívelégtelenség
- nyelőcsőgyulladás;
- szájszárazság;
- nehéz vagy fájdalmas nyelés;
- vérzés;
- a májenzimszintek emelkedése (ezért van szükség a rendszeres vérvizsgálatra);
- vércukorszint emelkedés (cukorbetegség/diabétesz);
- a vér kálium, kalcium, és/vagy foszfátszintjének csökkenése..

**Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- ájulás;
- az infúzió beadási helyén bőrreakciók, érgyulladás, duzzanat;
- vérrögképződés;
- akut mieloid leukémia és mielodiszpláziás szindróma (vérképző rendszert érintő daganatos betegségek) jelentkezhet olyan betegeknél, akiknél a docetaxelt bizonyos, daganatos betegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.

**Ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):



- a vastag- vagy a vékonybél gyulladása, mely halálos lehet (gyakoriság nem ismert), bélfalátfűródás.

**Nem ismert gyakoriság** (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg)

- intersticiális tüdőbetegség (a tüdő köhögést és légzési nehezítettséget okozó gyulladása. A tüdőgyulladás akkor is kialakulhat, amikor a docetaxel-kezelést sugárterápiával együtt alkalmazzák);
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzések eredetű gyulladása);
- tüdőfibrózis (a tüdőben zajló hegesedés és tüdőszövet megvastagodás, mely légszomjjal jár);
- homályos látás, melyet a szemben lévő ideghártya duzzanata (cisztoid makula ödéma) okoz;
- a vér nátriumtartalmának, és/vagy magnéziumtartalmának csökkenése (az elektrolit-háztartás egyensúlyának zavarai);
- kamrai ritmuszavar vagy kamrai tahikardia (szabálytalan és/vagy szapora szívverésként nyilvánul meg, súlyos légszomj, szédülés, és/vagy ájulás). A tünetek némelyike súlyos lehet. Ha ez előfordul, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- az injekció beadását követően, a korábbi beadás helyén fellépő reakció;
- non-Hodgkin limfóma (az immunrendszert érintő daganatos betegség) és egyéb daganatos betegségek jelentkezhetnek olyan betegeknél, akiknél a docetaxelt bizonyos, daganatos betegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák;
- Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és toxikus epidermális nekrolízis (TEN) (hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőre bármely részén [köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén], kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.)
- akut generalizált exantematózus pusztulózis (AGEP) (bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés [a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve], valamint lázzal járó hólyagos elváltozások).

### Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### 5. Hogyan kell a DOCETAXEL ZENTIVA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az injekciós üveg felnyitása után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felbontást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

Az infúziós zsákhöz történő hozzáadást követően a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége, általában 25°C alatt tárolva, ez nem lehet hosszabb, mint 6 óra, melybe beleértendő az 1 órás infúzió beadási időtartam is.

Az ajánlások szerint elkészített infúziós oldat felhasználás alatti fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes infúziós zsákban, 2-8°C között, 48 óráig tárolva igazolták.

A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. További információk**

### **Mit tartalmaz a DOCETAXEL ZENTIVA**

- A készítmény hatóanyaga a docetaxel, trihidrát formájában. A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 80, vízmentes etanol (lásd 2. pont), citromsav.

### **Milyen a DOCETAXEL ZENTIVA külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

A DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátum egy halványsárga vagy barnás-sárga színű oldat.

8 ml koncentrátumot tartalmazó 15 ml-es átlátszó (I-es típusú) injekciós üveg kék alumínium kupakkal és kék műanyag lepattintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 injekciós üvegben 8 milliliter koncentrátumot tartalmaz (160 mg docetaxel).

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Csehország

### **A gyártó(k)**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Németország

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

### **België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

### **Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

### **България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 2 805 72 08  
PV-Bulgaria@zentiva.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva, k.s.  
Tel: +385 155 17 772  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 766 803 944  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva, k.s.  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
+39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.

**Magyarország**

Zentiva, k.s.  
Tel.: +36 165 55 722  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 82 052  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

S.C. ZENTIVA S.A.  
Tel: +40 021 304 7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva, k.s.  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva, k.s.

Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**United Kingdom**

Zentiva Pharma UK Limited  
Tel: +44 (0) 845 372 7101  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembernek szólnak:

## HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ A DOCETAXEL ZENTIVA 160 MG/8 ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ

---

*Olvassa el az Útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a DOCETAXEL ZENTIVA infúziós oldatot!*

### Ajánlások a biztonságos kezeléshez

A DOCETAXEL ZENTIVA daganatellenes szer, ezért a többi potenciálisan toxikus vegyülethez hasonlóan a DOCETAXEL ZENTIVA oldat kezelése és elkészítése során óvatosságra van szükség. Kesztyű használata javasolt.

Amennyiben a DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a nyálkahártyákkal, akkor azokat vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

### Az infúziós oldat elkészítése

**NE használjon egyéb olyan docetaxel tartalmú gyógyszerkészítményt ezzel a gyógyszerrel együtt (DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).**

**A DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot NEM szükséges oldószerrel előzetesen feloldani, a készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra.**

- Minden injekciós üveg csak egyszeri használatra alkalmas és felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége. Szükséges lehet több DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazása a szükséges adag beadásához. Például 140 mg docetaxelhez 7 ml docetaxel koncentrátum oldatos infúzióhoz-t kell felhasználni.
- Aseptikus körülmények között, kalibrált 21G tűvel ellátott fecskendővel vegye ki az oldatos infúzióhoz való koncentrátumból a szükséges mennyiséget.

**A „DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml”-t tartalmazó injekciós üvegekben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.**

- Ezután egyszerre injektálja be a DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátumot az 5%-os glükóz oldatot vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba. Amennyiben 190 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, alkalmazzon nagyobb infúziós térfogatot annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne haladja meg.
- Az infúziós zsákban vagy palackban lévő infúziós oldatot kézzel, ringató mozdulatokkal össze kell keverni.
- Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aseptikus körülmények között kell elvégezni és az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a feloldást / hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

A docetaxel infúziós oldatot ajánlás szerint hozzáadva az infúziós zsák tartalmához, az oldat 25°C alatt tárolva 6 órán keresztül stabil marad. Hat órán belül fel kell használni (beleértve azt az egy órás időtartamot is, ameddig az intravénás infúzió beadása tart).

Az ajánlások szerint elkészített infúziós oldat felhasználás alatti fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes infúziós zsákban, 2-8°C között, 48 óráig tárolva igazolták.

A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.

- Mint minden parenterális készítményt, a DOCETAXEL ZENTIVA infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

Megsemmisítés:

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni. A gyógyszert nem szabad kidobni a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba.

Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy hogyan semmisítse meg a feleslegessé vált gyógyszereket. Ezzel védi a környezetet.