

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI FELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Taxespira 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Taxespira 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Taxespira 120 mg/6 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz (trihidrát formájában).

20 mg/1 ml

Az injekciós üvegben lévő 1 ml koncentrátum 20 mg docetaxelt tartalmaz.

80 mg/4 ml

Az injekciós üvegben lévő 4 ml koncentrátum 80 mg docetaxelt tartalmaz.

120 mg/6 ml

Az injekciós üvegben lévő 6 ml koncentrátum 120 mg docetaxelt tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag

20 mg/1 ml

Az 1 ml-es injekciós üvegben lévő koncentrátum 0,5 ml (395 mg) etanolt tartalmaz.

80 mg/4 ml

A 4 ml-es injekciós üvegben lévő koncentrátum 2 ml (1580 mg) etanolt tartalmaz.

120 mg/6 ml

A 6 ml-es injekciós üvegben lévő koncentrátum 3 ml (2370 mg) etanolt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

A koncentrátum halványsárga, vagy barnássárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőcarcinoma

A Taxespira 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).

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

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

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

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

Nem-kissejtes tüdőcarcinoma

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

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

Prostatacarcinoma

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

Gyomor adenocarcinoma

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

Fej- és nyaki carcinoma

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Ajánlott adag:

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

Prostata carcinoma prednizonnal vagy prednizolonnal történő kombinált kezelésekor a javasolt premedikáció 8 mg orális dexametazon 12 órával, 3 órával és 1 órával a docetaxel infúzió előtt (lásd 4.4 pont).

A docetaxelt egy órás infúzióban kell beadni háromhetente.

Emlőcarcinoma

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

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

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

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

Nem-kissejtes tüdőcarcinoma

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

Prostatacarcinoma

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

Gyomor adenocarcinoma

A docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2 egyórás infúzióban, ezt 1-3 órán át tartó infúzióban 75 mg/m^2 ciszplatint követi (mindkettő csak az 1. nap), majd a ciszplatint infúzió befejezése után 5 napig $750 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ 5-fluorouracil 24 órás folyamatos infúzió következik.

A kezelést háromhetente ismétlik. A betegeket a ciszplatint 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 ciszplatint alkalmazását megelőzően és azt követően) antiemetikus premedikációban és megfelelő hidratálásban 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^2 egyórás infúzióban, melyet 75 mg/m^2 ciszplatint egyórás infúziója követ az első kezelési napon, majd 5-fluorouracil $750 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ folyamatos infúziója következik 5 napon keresztül. Ez a kezelési séma 4 cikluson keresztül háromhetente ismétlődő. A kemoterápiás kezelést követően a betegeknek sugárkezelésben kell részesülniük.
- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

A lokálisan előrehaladott (tehnikailag inoperábilis, 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^2 egyórás intravénás infúzióban az első napon, melyet 100 mg/m^2 ciszplatinnal 30 perces – háromórás intravénás infúziója követ, végül naponta 1000 mg/m^2 5-fluorouracil követi, folyamatos infúzióban az 1-től a 4. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismétlik, 3 kezelési cikluson keresztül. A kemoterápiát követően, a betegeket sugárkezeléssel kombinált kemoterápiában kell részesíteni.

A ciszplatinnal 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^3 .

Azoknál a betegeknél, akiknél a docetaxel-kezelés alatt lázas neutropenia, több mint egy hétig 500 sejt/mm^3 alatti neutrophil granulocytaszám, súlyos vagy kumulatív bőrelváltozás, illetve súlyos perifériás neuropathia jelentkezik, a docetaxel adagját 100 mg/m^2 -ről 75 mg/m^2 -re és/vagy 75 mg/m^2 -ről 60 mg/m^2 -re kell csökkenteni. Amennyiben a betegnél a 60 mg/m^2 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^2 -re kell csökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 3-as vagy 4-es fokozatú stomatitisben szenvedő betegek adagját 60 mg/m^2 -re kell csökkenteni.

Ciszplatinnal kombinációban:

Azoknál a betegeknél, akik kezdetben 75 mg/m^2 docetaxelt kaptak ciszplatinnal kombinációban és akiknek a minimális thrombocytaszám $25\,000 \text{ sejt/mm}^3$ alá süllyedt a korábbi kezelés során, illetve akiknél lázas neutropenia vagy egyéb súlyos, nem hematológiai toxicitás lép fel, a docetaxel adagját a következő ciklus során 65 mg/m^2 -re kell csökkenteni. A ciszplatinnal 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^2 -es dózissal kell folytatni.
- Bármely további toxicitás fellépésekor, illetve 4-es fokozatú toxicitás esetén a docetaxel adagolását abba kell hagyni.

A trasztuzumab adagjának módosításával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

Ciszplatinnal 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^2 -re kell csökkenteni.

Amennyiben egymást követő szövődmenyes neutropeniás események fordulnak elő, a docetaxel adagját 60 -ról 45 mg/m^2 -re kell csökkenteni. 4-es fokozatú thrombocytopenia esetén a docetaxel

adagját 75-ről 60 mg/m²-re kell csökkenteni. Amíg a neutrophil fehérvérsejtek száma nem emelkedik újra 1500 sejt/mm³ fölé és a vérlemezkék száma nem emelkedik újra 100 000 sejt/mm³ fölé, a betegeket nem szabad újabb docetaxel kezelési ciklusoknak kitenni. Amennyiben ezek a toxicitások továbbra is fennállnak, a kezelést meg kell szakítani (lásd 4.4 pont).
A javasolt adag módosítása toxicitás esetén, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal (5-FU) kombinációban történő docetaxellel kezelt betegeknél:

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

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

Az SCCHN pivotális vizsgálatokban, azoknál a betegeknél, akiknél szövődményes neutropenia (beleértve az elhúzódó vagy lázas neutropeniát, illetve fertőzést) jelentkezett, a profilaktikus védettség biztosítása érdekében ajánlatos volt minden további ciklusban G-CSF-t alkalmazni (pl. a 6-15. napon).

Speciális betegcsoportok:

Májkárosodásban szenvedő betegek

A 100 mg/m² docetaxel monoterápia során nyert farmakokinetikai adatok alapján azoknál a betegeknél, akiknél két esetben a transzamináz (ALT és/vagy AST) szintje a normálérték felső határának 1,5-szerese fölé emelkedett, és az alkalikus foszfatázszint pedig 2,5-szer magasabb lett a normálérték felső határánál, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² (lásd 4.4 és 5.2 pont). Azon betegek számára, akiknek a szérumbilirubinszintje meghaladja a normálérték felső határát, és/vagy az ALT- és AST-szint 3,5-szer, az alkalikus 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 ciszplatín és 5-fluorouracil kezelésénél a pivotális klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél az ALT és/vagy az AST szintje a normálérték felső határának 1,5-szeresénél nagyobb volt, összefüggésben a normálérték felső határának 2,5-szeresénél magasabb alkalikus 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 indikációkban használt kombinációs docetaxel kezelésben részesülő betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

Gyermekek

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

A Taxespira készítménynek gyermekeknél emlőcarcinoma, nem-kissejtes tüdőcarcinoma, prosztatacarcinoma, gyomorcarcinoma, továbbá feji és nyaki carcinoma esetén, kivéve a II-es és III-as típusú, kevésbé differenciált nasopharyngealis carcinomát, nincs releváns alkalmazása.

Idősek

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján időseknél nincs szükség az adagolás módosítására.

60 évnél idősebb betegek esetén alkalmazott kapecitabin kombináció esetében a kapecitabin kezdő adagját 75%-ra ajánlott csökkenteni (lásd a kapecitabin alkalmazási előírását).

4.3 Ellenjavallatok

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

1500 sejt/mm³ alatti kiindulási neutrophil granulocytaszám a betegnél.

Súlyos májkárosodásban szenvedő 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. Prostatacarcinoma 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/mm³-es szintre tér vissza (lásd 4.2 pont).

A docetaxel-kezelés során jelentkező súlyos neutropenia (<500 sejt/mm³, 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).

Túlérzékenységi reakciók

A betegeket – különösen az első és a második infúzió alatt – a túlérzékenységi reakciók miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani. A docetaxel infúzió megkezdése után néhány percen belül túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, ezért a vérnyomásesés és a hörgőgörcs kezelésére szolgáló felszerelésnek elérhetőnek kell lennie. Túlérzékenységi reakciók bekövetkezésekor a kisebb elváltozások, mint a kipirulás vagy a helyi bőrreakciók, nem igénylik a kezelés megszakítását. A

súlyos reakciók azonban – amilyen a súlyos vérnyomásesés, a hörgőgörcs vagy a generalizált kiütés, illetve erythema – azonnal szükségessé teszik a docetaxel-kezelés abbahagyását és a megfelelő kezelés alkalmazását. Azok a betegek, akikben súlyos túlérzékenységi reakció alakult ki, nem kaphatnak ismételt docetaxel kezelést.

Bőrreakciók

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

Folyadékretenció

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

Légzőrendszeri zavarok

Akut respiratórikus distressz szindrómát, interstitiális pneumoniát/pneumonitist, interstitiális 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^2 docetaxel monoterápiában részesülő betegeknél, akiknél a szérum transzamináz (ALT és/vagy AST) szintek magasabbak, mint a normálérték felső határának 1,5-szerese, az alkalikus foszfatázszint pedig meghaladja a normál érték felső határának 2,5-szeresét, fokozott a súlyos mellékhatások, mint a fatális toxicitás, ezen belül a végzetessé váló sepszis 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^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 ALT és AST értéke nagyobb a normálérték felső határának 3,5-szeresénél, és az alkalikus foszfatázszint a normálérték felső határának 6-szorosa fölé emelkedik, nem javasolható az adag csökkentése – esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek

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

Idegrendszer

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

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.

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).

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, itraconazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakinavir, telitromicin és vorikonazol) történő együttadása 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

Neutropeniával vagy anélkül kialakuló korai hasi fájdalom, hasi érzékenységek, láz, illetve 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).

Leukaemia

Doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben (TAC) részesülő betegeknél, a későn jelentkező myelodysplasia és a myeloid leukemia kockázata hematológiai utánkövetést tesz szükségessé.

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 betegek esetén alkalmazott TAC-kezelés előny/kockázat aránya a végső elemzésnél nem volt teljes mértékben bizonyított (lásd 5.1 pont).

Idősek

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

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

A gyomorrák vizsgálata során, 300, ciszplatín és 5-fluorouracillal kombinált docetaxellel kezelt beteg közül (221 beteg a fázis III vizsgálatban és 79 beteg a fázis II vizsgálatban), 74 beteg 65 éves vagy még idősebb és 4 beteg 75 éves vagy idősebb volt. Az időseknél a fiatalabb betegekkal összehasonlítva nagyobb volt a súlyos, nemkívánatos események előfordulása.

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

A TCF-fel kezelt időseket szigorúan ellenőrizni kell.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer 50 térfogat%, vagyis legfeljebb 0,395 g (0,5 ml) etanolt (alkohol) tartalmaz milliliterenként.

20 mg/1 ml:

Ez 1 ml-es injekciós üvegenként 10 ml sörnek vagy 4 ml bornak felel meg.

80 mg/4 ml:

Ez 4 ml-es injekciós üvegenként 40 ml sörnek vagy 17 ml bornak felel meg.

120 mg/6 ml:

Ez 6 ml-es injekciós üvegenként 60 ml sörnek vagy 25 ml bornak felel meg.

Káros az alkoholbetegek számára.

Az alkoholtartalmat figyelembe kell venni terhes vagy szoptató nőknél, gyermekeknél és nagy kockázatú csoportoknál, pl. májbetegségben vagy epilepsziában szenvedő betegeknél.

A gyógyszerben lévő alkohol módosíthatja más gyógyszerek hatását.

A gyógyszerben lévő alkohol károsíthatja a betegek gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a docetaxel metabolizmusát olyan vegyületek egyidejű alkalmazása módosíthatja, amelyek a citokróm P450-3A-t serkentik, gátolják, vagy általa metabolizálódnak (és ezáltal kompetitíven gátolhatják az enzimet), mint a ciklosporin, 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 betegeknél vizsgálták. A docetaxelt a CYP3A4 metabolizálja és a prednizon a CYP3A4 ismert induktora. A prednizon nem befolyásolta statisztikailag szignifikáns 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, difenhidramin, propranolol, propafenon, fenitoin, szalicilátok, szulfametoxazol és nátrium-valproát – meglévő *in vitro* kölcsönhatások nem befolyásolják a docetaxel fehérjekötődését. Továbbá, a dexametazon sem befolyásolja a docetaxel fehérjekötődését. A docetaxel nincs hatással a digitoxin kötődésére.

A docetaxel, a doxorubicin és a ciklofoszfamid farmakokinetikáját együttes alkalmazásuk nem befolyásolta. Az egyetlen kontrollos 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 nőkben történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre információ. Kimutatták, hogy a docetaxel nyulakban és patkányokban embriotoxikus és foetotoxikus, továbbá a patkányokban csökkenti a termékenységet. Más citotoxikus gyógyszerekhez hasonlóan magzati ártalmat okozhat, ha terhes nőkben alkalmazzák. Ezért a docetaxelt nem szabad alkalmazni a terhesség alatt, kivéve ha az egyértelműen javallt.

A docetaxel-kezelésben részesülő, fogamzásképes korban lévő nőknek azt kell tanácsolni, hogy óvakodjanak a teherbeeséstől, ha pedig az mégis bekövetkezne, 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.

A Docetaxel-Hospira 400 mg etanolt tartalmaz 1 ml koncentrátumban. Nagyobb dózisoknál (8 ml koncentrátum (160 mg) 3,2 g etanolt tartalmaz) az alkoholmennyiség károsan befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

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/m², 121 beteg pedig 75 mg/m² 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, 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 (fázis III vizsgálatban 221 beteg és fázis III vizsgálatban 79 beteg) ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 174 és 251, fej- és nyaki carcinómában szenvedő, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).

Ezeket a reakciókat az NCI Egységes Toxicitási Kritériumainak 3-as fokozat=G3, 3-4-es fokozat=G3/4, 4-es fokozat=G4), továbbá a COSTART és a MedDRA terminológiának megfelelően írták le.

A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ - $<1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $<1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000$ - $<1/1000$), nagyon ritka ($<1/10\,000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

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

A kizárólag docetaxelre vonatkozó, leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: neutropenia (mely reverzibilis volt és nem kumulatív; a mélypontot átlagosan 7 nap alatt érte el és a súlyos neutropenia (<500 sejt/mm³) átlagos időtartama 7 nap volt), anaemia, alopecia, hányinger, hányás, stomatitis, hasmenés és gyengeség. A mellékhatások súlyossága fokozódhat, ha a docetaxelt más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

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

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

Az alábbi mellékhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Túlérzékenységi reakciók általában percekkel a docetaxel infúzió megkezdését követően fordultak elő, amelyek 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 emlőcarcinómában, 100 mg/m² Taxespira monoterápia esetén

MedDRA szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 5,7%; beleértve a szepszist és a tüdőgyulladást is, amelyek 1,7%-a halálos kimenetelű)	G4 neutropéniával összefüggő fertőzés (G3/4: 4,6%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 76,4%); Anaemia (G3/4: 8,9%); Lázás neutropenia	Thrombocytopenia (G4: 0,2%)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 5,3%)		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 4,1%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 4%); Ízérzés zavara (súlyos: 0,07%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,7%)	Szívelégtelenség

Érbetegségek és tünetek		Hypotonia; Hypertonia; Haemorrhagia	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe (súlyos: 2,7%)		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis (G3/4: 5,3%); Hasmenés (G3/4: 4%); Hányinger (G3/4: 4%); Hányás (G3/4: 3%)	Székrekedés (súlyos: 0,2%); Hasi fájdalom (súlyos 1%); Gastrointestinalis vérzés (súlyos: 0,3%)	Oesophagitis (súlyos: 0,4%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; Bőrreakció (G3/4: 5,9%); Köröm rendellenességek (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%); Asthenia (súlyos: 11,2%); Fájdalom	Az infúzió beadását követő helyi reakciók; Nem kardialis mellkasi fájdalom (súlyos: 0,4%)	
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		G3/4 bilirubinszint emelkedése a vérben (< 5%); G3/4 alkalikus foszfatáz szint emelkedése a vérben (< 4%); G3/4 AST-szint emelkedése (<3%); G3/4 ALT-szint emelkedése (<2%)	

A kiválasztott mellékhatások emlőcarcinomában 100 mg/m² Taxespira monoterápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: vérzéses epizódok 3/4 fokozatú thrombocytopeniával

Idegrendszeri betegségek és tünetek

100 mg/m² 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 középértéke több mint 1000 mg/m², a folyadékretenció reverzibilissé válásáig eltelt idő középértéke pedig 16,4 hét (0-42 hét) volt. A közepes fokú és a súlyos fokú retenció kezdete a premedikációban részesült betegekben későbbre tolódik (a kumulatív dózis középértéke: 818,9 mg/m²) a premedikáció nélküli beteghez viszonyítva (a kumulatív dózis középértéke: 489,7 mg/m²), bár egyes betegekben a kezelés elején is jelentették.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem-kissejtes tüdőcarcinomában 75 mg/m² Taxespira monoterápia esetén

MedDRA szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzések (G3/4: 5%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 54,2%); Anaemia (G3/4: 10,8%); Thrombocytopenia (G4: 1,7%)	Lázás neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (nem súlyos)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 0,8%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 2,5%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (nem súlyos)
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 3,3%); Stomatitis (G3/4: 1,7%); Hányás (G3/4: 0,8%); Hasmenés (G3/4: 1,7%)	Székrekedés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; 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%); Folyadékretenció (súlyos: 0,8%); Fájdalom	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben(<2%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában doxorubicinnel kombinált, 75 mg/m² dózisú Taxespira terápia esetén

MedDRA szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzések (G3/4: 7,8%)		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 91,7%); Anaemia (G3/4: 9,4%); Lázás neutropenia; Thrombocytopenia (G4: 0,8%)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 1,2%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Anorexia	

Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 0,4%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség; Arrhythmia (nem súlyos)	
Érbetegségek és tünetek			Hypotonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 5%); Stomatitis (G3/4: 7,8%); Hasmenés (G3/4: 6,2%); Hányás (G3/4: 5%); Székrekedés		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; Körömrendellenességek (súlyos: 0,4%); 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%); Folyadékretenció (súlyos: 1,2%); Fájdalom	Az infúzió beadását követő helyi reakciók	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 emelkedett bilirubinszint (<2,5%) a vérben; G3/4 alkalikus foszfatáz szint emelkedése a vérben (< 2,5%)	G3/4 emelkedett AST-szint (< 1%); G3/4 ALT-szint emelkedése (< 1%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem-kissejtes tüdőcarcinomában ciszplatinnal kombinált, 75 mg/m² dózisú Taxespira terápia esetén

MedDRA szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 5,7%)		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 51,5%); Anaemia (G3/4: 6,9%); Thrombocytopenia (G4: 0,5%)	Lázás neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 2,5%)		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 3,7%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 2%)		

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,7%)	Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia (G3/4: 0,7%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 9,6%); Hányás (G3/4: 7,6%); Hasmenés (G3/4: 6,4%); Stomatitis (G3/4: 2%)	Székrekedés	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; Köröm-rendellenességek (súlyos: 0,7%); 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%); Folyadékretenció (súlyos: 0,7%); Láz (G3/4: 1,2%)	Az infúzió beadását követő helyi reakciók; Fájdalom	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (2,1%); G3/4 alkalikus foszfatáz szint emelkedése (1,3%);	G3/4 emelkedett AST-szint (0,5%); G3/4 ALT-szint emelkedése (0,3%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában trastuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú Taxespira terápia esetén

MedDRA szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 32%); Lázás neutropenia (beleértve a lázas neutropeniát antibiotikum alkalmazásával) vagy neutropeniás szepszist	
Anyagcsere- és láplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	
Pszichiatríai kórképek	Insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Paresthesia; fejfájás; ízérzés zavara; Hypoaesthesia	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés; kötőhártya-gyulladás	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek	Lymphoedema	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Epistaxis; pharyngolaryngealis 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 ödéma; pyrexia; kimerültség; nyálkahártya-gyulladás; fájdalom; influenzaszerű tünetek; mellkasi fájdalom; hidegrázás	Letargia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Testtömeg-gyarapodás	

A kiválasztott mellékhatások emlőcarcinómában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú Taxepira terápia esetén

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.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Trasztuzumabot és docetaxelt kapó betegekben a hematológiai toxicitás előfordulása magasabb volt, mint a docetaxel önmagában történő alkalmazása során (32% 3/4 fokozatú neutropenia ill. 22%, a NCI-CTC kritériumok alkalmazásával). Megjegyzendő, hogy ez az adat valószínűleg alulértékelt, mivel a docetaxel 100 mg/m² 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).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinómában kapecitabinnal kombinált 75 mg/m² dózisú Taxepira terápia esetén

MedDRA szervrendszer adatbázis	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%); 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	Pharyngolaryngealis fájdalom (G3/4: 2%)	Dyspnoe (G3/4: 1%); Köhögés (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4:

tünetek		<1%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis (G3/4: 18%); Hasmenés (G3/4: 14%); Hányinger (G3/4: 6%); Hányás (G3/4: 4%); Székrekedés (G3/4: 1%); Hasi fájdalom (G3/4: 2%); Dyspepsia	Felhasi fájdalom; Szájszárazság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kéz-láb szindróma (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Körömrendellenességek (G3/4: 2%)	Dermatitis; Erythemás kiütések (G3/4: <1%); Körömszíneződés (6%); Onycholysis (G3/4: 1%)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (G3/4: 2%); Arthralgia (G3/4: 1%)	Végtagfájdalom (G3/4: <1%); Hátfájás (G3/4: 1%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (G3/4: 3%); Pyrexia (G3/4: 1%); Kimerültség/gyengeség (G3/4: 5%); Perifériás ödéma (G3/4: 1%)	Letargia; Fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Testtömeg-csökkenés; G3/4 bilirubin-vérszint emelkedés (9%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása prosztatacarcinómában prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált 75 mg/m² dózisú Taxepira terápia esetén

MedDRA szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Fertőzés (G3/4: 3,3%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 32%); Anaemia (G3/4: 4,9%)	Thrombocytopenia (G3/4: 0,6%); Lázás neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 1,2%); Érzés 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%); Dyspnoe (G3/4: 0,6%); Köhögés (G3/4: 0%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 2,4%); Hasmenés (G3/4: 1,2%); Stomatitis/pharyngitis (G3/4: 0,9%); Hányás (G3/4: 1,2%)	

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 6%); Körömrendellenességek (nem súlyos)	Bőrkiütés hámlással (G3/4: 0,3%);
A csont-és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Arthralgia (G3/4: 0,3%); Myalgia (G3/4: 0,3%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Kimerültség (G3/4: 3,9%); Folyadékretenció (súlyos: 0,6%)	

A mellékhatások táblázatos összefoglalása Taxespira-del és ciklofoszfamiddal kombinált, 75 mg/m² dózisú docetaxel adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX 316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél – összevont adatok

MedDRA szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzés (G3/4: 2,4 %); Neutropeniás fertőzés (G3/4: 2,6%)		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia (G3/4:3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Thrombocytopenia (G3/4: 1,6%); Láz neutropenia (G3/4: NA)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Tulajdonképpenység (G3/4: 0,6%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4:1,5%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Ízérzés zavara (G3/4: 0,6%); Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: <0,1%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4:0%)	Ajulás (G3/4:0%); Neurotoxicitás (G3/4:0%); Aluszékonyság (G3/4:0%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Kötőhártyagyulladás (G3/4): <0,1%)	Fokozott könnytermelés (G3/4: <0,1%)	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,2%)	
Érbetegségek és tünetek	Hőhullámok (G3/4: 0,5%)	Hypotonia (G3/4: 0%) Phlebitis (G3/4: 0%)	Lymphoedema (G3/4: 0%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés (G3/4: 0%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 5,0%); Stomatitis (G3/4: 6,0%); Hányás (G3/4: 4,2%); Hasmenés (G3/4: 3,4%); Székrekedés (G3/4: 0,5%)	Hasi fájdalom (G3/4: 0,4%)	

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (perzisztáló: <3%); Bőrrendellenességek (G3/4: 0,6%); Köröm rendellenességek (G3/4: 0,4%)		
A csont-és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (G3/4: 0,7%); Arthralgia (G3/4: 0,2%)		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Amenorrhoea (G3/4: NA)		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (G3/4: 10,0%); Láz (G3/4: NA%); Perifériás oedema (G3/4: 0,2%)		
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		Testtömeg-gyarapodás (G3/4: 0%); Testtömeg-csökkenés (G3/4: 0,2%)	

A kiválasztott mellékhatások Taxespira-del és ciklofoszfamiddal kombinált, 75 mg/m² dózisú docetaxel adjuváns terápia esetén nyirokcsomó-pozitív (TAX 316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél

Idegrendszeri betegségek és tünetek

A kemoterápia végén észlelt 84, perifériás szenzoros neuropathiás betegből 10-nél már a követési periódus alatt megjelent a perifériás szenzoros neuropathia a nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinoma vizsgálatban (TAX 316).

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 TAC-karon egy beteg meghalt dilatatív cardiomyopathia miatt.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

A TAX 316 vizsgálatban a TAC-karon 744 betegből 687-nél, a FAC-karon pedig 736 betegből 645-nél a kemoterápia befejezése után, a követési időszakig fennálló alopeciáról számoltak be. A követési periódus végén (a tényleges átlagos követési idő 96 hónap) 29 TAC betegnél (3,9%) és 16 FAC betegnél (2,2%) jelentettek alopeciát.

A GEICAM 9805 vizsgálatban az alopecia a követési időszakban (medián követési idő 10 év és 5 hónap) perzisztált, és a TAC-karon 49 betegnél (9,2%), a FAC-karon pedig 35 betegnél (6,7%) számoltak be alopeciáról. 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 nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

A TAX 316 vizsgálatban a kemoterápia végén észlelt 202 amenorrhoeás esetből 121-nél már a követési periódus alatt megfigyelhető volt az amenorrhoea.

A GEICAM 9805 vizsgálatban az amenorrhoea a követési időszakban (medián követési idő 10 év és 5 hónap) perzisztált, és a TAC-karon 18 betegnél (3,4%), a FAC-karon pedig 5 betegnél (1,0%) volt megfigyelhető.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A TAX 316 vizsgálatban a TAC-karon észlelt 119 perifériás oedemás esetből 19-nél, míg a FAC-karon 23 perifériás oedemás esetből 4-nél jelentettek perifériás oedemát.

A GEICAM 9805 vizsgálatban a TAC-karon észlelt 5 lymphoedemás betegből 4-nél, a FAC-karon pedig 2 lymphoedemás betegből 1-nél figyeltek meg lymphoedemát a kemoterápia végén, ami nem szűnt meg a követési időszak alatt (medián követési idő 10 év és 5 hónap). Az asthenia a követési időszakban (medián követési idő 10 év és 5 hónap) perzisztált, és a TAC-karon 12 betegnél (2,3%), a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,8%) számoltak be astheniáról.

Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma

A TAX 316 vizsgálatban a 10 éves követési periódust követően 744 TAC betegből 4-nél, míg 736 FAC betegből 1-nél jelentettek akut leukaemiát. Myelodysplasia-szindrómát 744 TAC betegből 2 esetben, míg 736 FAC betegből 1 esetben 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 szövődmények

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 szövődmények TAC-kezelésben részesült betegeknél primer G-CSF profilaxissal és anélkül (GEICAM 9805)

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása gyomor adenocarcinómában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m² dózisú Taxespira terápia esetén

MedDRA szervrendszer adatházis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Neutropeniás fertőzés; Fertőzés (G3/4: 11,7%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Thrombocytopenia (G3/4: 8,8%); Lázas neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 1,7%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 11,7%)	

Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 8,7%)	Szédülés (G3/4: 2,3%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 1,3%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés (G3/4: 0%)
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Halláskárosodás (G3/4: 0%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 1,0%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés (G3/4: 19,7%); Hányinger (G3/4: 16%); Stomatitis (G3/4: 23,7%); Hányás (G3/4: 14,3%)	Székrekedés (G3/4: 1,0%); Emésztőrendszeri fájdalom (G3/4: 1,0%); 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%); Körömrendellenességek (G3/4: 0,7%); Hámlás (G3/4: 0%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 19,0%); Láz (G3/4: 2,3%); Folyadékretenció (súlyos/életveszélyes 1%)	

A kiválasztott mellékhatások leírása gyomor adenocarcinómában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált, 75 mg/m² dózisú Taxespira 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 carcinómában, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált Taxespira 75 mg/m² terápia esetén

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

MedDRA szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (G3/4: 6,3%); 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%); Thrombocytopenia (G3/4: 5,2%);	Lázás neutropenia	

Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (nem súlyos)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia/parosmia; Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 0,6%)	Szédülés	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés; Conjunctivitis	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Halláskárosodás	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Myocardialis ischaemia (G3/4: 1,7%)	Arrhythmia (G3/4: 0,6%)
Érbetegségek és tünetek		Vénás rendellenességek (G3/4: 0,6%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 0,6%); Stomatitis (G3/4: 4,0%); Hasmenés (G3/4: 2,9%); Hányás (G3/4: 0,6%)	Székrekedés; Oesophagitis/dysphagia/odynophagia (G3/4: 0,6%); Hasi fájdalom; Dyspepsia; Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,6%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 10,9%);	Vízkető bőrküetés; Száraz bőr; 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%); Láz (G3/4: 0,6%); Folyadékretenció; Oedema		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Testtömeg-gyarapodás	

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

MedDRA szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzés (G3/4: 3,6%)	Neutropéniás fertőzés	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Daganatos fájdalom (G3/4: 1,2%)	

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anaemia (G3/4: 12,4%); Thrombocytopenia (G3/4: 4,0%); Lázás neutropenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia/parosmia (G3/4: 0,4%); Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%)	Szédülés (G3/4: 2,0%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés	Conjunctivitis
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Halláskárosodás (G3/4: 1,2%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 2,0%)	Myocardialis ischaemia
Érbetegségek és tünetek			Vénás rendellenességek
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 13,9%); Stomatitis (G3/4: 20,7%); Hányás (G3/4: 8,4%); Hasmenés (G3/4: 6,8%); Oesophagitis/dysphagia/odynophagia (G3/4: 12,0%); Székrekedés (G3/4: 0,4%)	Dyspepsia (G3/4: 0,8%); Gastrointestinalis fájdalom (G3/4: 1,2%); Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,4%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4,0%); Viszkető bőrkütés	Száraz bőr; 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%); Láz (G3/4: 3,6%); Folyadékretenció (G3/4: 1,2%); Oedema (G3/4: 1,2%)		
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	Testtömeg-csökkenés		Testtömeg-gyarapodás

A forgalombahozatalt követő tapasztalatok

Jóindulatú, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)
Akut myeloid leukemia és myelodysplasiás szindróma eseteiről akkor számoltak be docetaxellel összefüggésben, amikor más kemoterápiás szerrel és/vagy sugárterápiával együtt alkalmazták.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Csontvelőszuppressziót 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.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Docetaxel alkalmazása során ritkán görcsöket és átmeneti eszméletvesztést is megfigyelték. 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, hallásvihar és/vagy halláscsökkenés ritka eseteiről.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Myocardialis infarctus ritka eseteit jelentették.

Érbetegségek és tünetek

Ritkán vénás tromboembóliás esetek előfordulásáról számoltak be.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Ritkán akut respiratorikus distressz szindrómát, interstitialis pneumóniát/ pneumonitist, interstitiális tüdőbetegséget, pulmonális 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

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

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

A májgyulladás nagyon ritka eseteit jelentették, 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 és hólyagos bőrkiütések, mint erythema multiforme, Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis nagyon ritkán előfordultak docetaxel alkalmazása során. Egyes esetekben ezek kialakulását valószínűleg más kísérő faktorok váltották ki. Docetaxel kezelés során beszámoltak scleroderma-szerű elváltozásokról is, melyeket általában perifériás lymphoedema előz meg. Tartósan fennálló alopecia eseteit jelentették.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Főként kiszáradáshoz, hányáshoz és tüdőgyulladáshoz társult hyponatraemia eseteit jelentették.

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: daganatellenes szerek, taxánok, ATC kód: L01CD 02

Hatásmechanizmus

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

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

Farmakodinámiás hatások

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Emlőcarcinoma

Operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinomás betegek (TAX 316)

Egy multicenteres, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a docetaxel adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinómában és KPS (Karnofsky Performance Scale Index) $\geq 80\%$ esetén 18-70 év közötti betegekben. A pozitív nyirokcsomók száma (1-3, 4+) alapján történő besorolást követően 1491 beteg került randomizálásra. Az egyik csoport 50 mg/m² doxorubicin és 500 mg/m² ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m² docetaxelt (TAC csoport), míg a másik csoport 50 mg/m² doxorubicin adását követően 500 mg/m² fluorouracilt és 500 mg/m² 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 szövődmenyes 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 átlagos 96 hónapos utánkövetéssel. A TAC vizsgálati csoportban szignifikánsan hosszabb betegségmentes túlélés volt kimutatható a FAC csoporthoz képest. 10 év elteltével a TAC-kezelésben részesülő betegekben a 10. évben a visszaesések 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 a haszon a 4 pozitív nyirokcsomójú betegeknél sem a DSF, sem az OS szempontjából nem volt statisztikailag szignifikáns, az 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:

Betegek alcsoportok	Betegek száma	Betegségmentes túlélés			Teljes túlélés		
		Relatív házard*	95% CI	p =	Relatív házard*	95% CI	p =
Pozitív nyirokcsomók száma							
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 házard 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 multicenteres, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a Taxespira adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomában olyan betegek esetén, akik alkalmasak a kemoterápiára. Ezerhatvan, olyan beteget randomizáltak 50 mg/m² Taxespira és 500 mg/m² ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m² docetaxel (539 beteg a TAC-karon) vagy 50 mg/m² doxorubicin adását követően 500 mg/m² fluorouracil és 500 mg/m² ciklofoszfamid (521 beteg a FAC karon) adjuváns terápiájaként történő adására, akik operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomában 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 Taxespira 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 tamoxifent kaptak 5 éven keresztül. A FAC-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 az össz-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 (beválogatás szerinti/„Intent-to-Treat” analízis)

Beteg alcsoportok	Betegek száma a TAC csoportban	Betegségmentes túlélés	
		Relatív hazard*	95%-os CI
Összesen	539	0,68	0,49-0,93
Életkor szerinti 1-es			

Kategória			
<50 év	260	0,67	0,43-1,05
≥50 év	279	0,67	0,43-1,05
Életkor szerinti 2-es Kategória			
<35 év	42	0,31	0,11-0,89
≥35 év	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreceptor státusz			
Negatív	195	0,7	0,45-1,1
Pozitív	344	0,62	0,4-0,97
Tumor mérete			
<2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Szövettani grade			
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
Menopauza státusza			
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 összefüggésre utal a FAC kezeléssel összehasonlítva.

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

	TAC	FAC	Relatív hazard (TAC/FAC)	
	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p -érték
Alcsoportok				
Megfelelnek a kemoterápia relatív indikációinak ^a				
Nem	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,798 (0,434-1,459)	0,4593
Igen	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC=docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid

FAC=5-fluorouracil, doxorubicin és ciklofoszfamid

CI=konfidencia intervallum, ER=ösztrogén-receptor

PR=progeszteron-receptor

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

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

Taxespera monoterápia

Két randomizált, fázis III összehasonlító vizsgálatban 326, alkiláló anyagra nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő beteget vizsgáltak, akik 100 mg/m² docetaxelt kaptak háromhetente egyszer.

Az alkiláló anyagra nem reagáló betegeknél a docetaxelt doxorubicinnal hasonlították össze (75 mg/m² háromhetente). 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/m² hathetente és 6 mg/m² háromhetente). A docetaxel hatására nőtt a válaszarány (33% szemben 12%, p < 0,0001), és a progresszióig eltelt idő (11 hétről 19 hétre, p=0,0004), valamint az teljes túlélés (9 hónapról 11 hónapra, p=0,01).

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

Egy nyílt, multicenteres, randomizált, fázis III 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/m² adagban és egyórás infúzióban alkalmazva, a másik csoport paklitaxel-kezelést kapott 175 mg/m² adagban, háromórás infúzió formájában. Mindkét kezelési sémát háromhetente alkalmazták.

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

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

A Taxespira doxorubicinnal kombinációban

Egy nagy, randomizált, fázis III vizsgálatot végeztek 429, korábban nem kezelt, metasztatizáló betegségben szenvedő betegnél, akiknél a doxorubicint (50 mg/m²) docetaxellel (75 mg/m²) (AT kar), illetve a doxorubicint (60 mg/m²) ciklofoszfamiddal (600 mg/m²) (AC kar) kombinálták. Mindkét kombinációt háromhetente, a kezelési ciklus első napján adták.

- A progresszióig eltelt idő szignifikánsan hosszabb volt az AT-, mint az AC-karon, p=0,0138. A progresszióig eltelt közép-idej 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 széptikus sokk miatt, 3 betegnél pangásos szívelégtelenség miatt). Az EORTC kérdőív segítségével vizsgált életminőség mindkét karban összehasonlítható és stabil volt a kezelés alatt és az utánkövetés során is.

Taxespira trasztuzumabbal kombinációban

A docetaxel trasztuzumabbal kombinációban történő alkalmazását olyan metasztatikus emlőcarcinomás betegeknél vizsgálták, akiknél a daganat HER2 overexpressziót mutatott, és akik előzetesen még nem részesültek metasztatikus betegség elleni kemoterápiás kezelésben. 186 beteg randomizálása történt trasztuzumabbal vagy anélkül adott docetaxel (100 mg/m²) 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 pivotal vizsgálatban az immunhisztokémia volt (IHC). A betegek kisebb részénél fluoreszcenz 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 ¹ n=92	Docetaxel ¹ n=94
Válaszarány (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
A reagálás középideje (hónap) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
A progresszióig eltelt középidő (hónap) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
A túlélés középideje (hónap) (95% CI)	30,5 ² (26,8-nm)	22,1 ² (17,6-28,9)

“nm”: nem megbecsülhető vagy még nem érték el

¹Teljes analízis csoport („intent-to-treat”)

²A túlélés becsült középidője

A Taxespira kapecitabinnal kombinációban

Egy multicenteres, randomizált, kontrollos fázis III klinikai vizsgálat adatai támasztják alá a docetaxel kapecitabinnal történő kombinált alkalmazását lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésében előzetes antraciklint tartalmazó citotoxikus kemoterápia sikertelenségét követően. Ebben a vizsgálatban 255 beteget randomizáltak véletlenszerűen a docetaxellel (75 mg/m² egyórás infúzióban három hetente) és kapecitabinnal (1250 mg/m² naponta kétszer két hétig, amit egyhetes nyugalmi periódus követ), illetve 256 beteget a csak docetaxellel kezelt csoportba (100 mg/m² egyórás infúzióban három hetente). A túlélés a docetaxel + kapecitabin kombinációs karban jobb volt (p=0,0126). A túlélés középidője 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 középidő 186 nap (docetaxel + kapecitabin), illetve 128 nap volt (csak docetaxel).

Nem-kisséjtes tüdőcarcinoma

Előzetes kemoterápiás kezelésben részesült betegek, sugárterápiával vagy anélkül

A fázis III vizsgálatokban az előzetesen már kezelt betegeknél a progresszióig eltelt idő (12,3 hét vs. 7 hét) és az össz-túlélés jelentősen hosszabb volt a 75 mg/m² dózisban adott docetaxel esetén a legjobb szupportív kezeléssel összehasonlítva. Az 1 éves túlélési arány szignifikánsan hosszabb volt a docetaxel karban (40%), mint a legjobb szupportív kezelésnél (16%). A legjobb szupportív kezeléssel összehasonlítva a 75 mg/m² dózisban adott docetaxel esetén kevesebb volt a morfin használat (p<0,01), a nem opioid analgetikumok használata (p<0,01), az egyéb, a betegséggel összefüggő gyógyszerhasználat (p=0,06), valamint a sugárterápia (p<0,01).

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

A Taxespira platinaszármazékokkal kombinációban előzetes kemoterápiában nem részesült betegeknél

Egy fázis III 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/m² egyórás infúzióban, amit közvetlenül 75 mg/m² dózisú ciszplatinnal (Cis) követ 30-60 perces infúzióban háromhetente; docetaxel (TCis) 75 mg/m² egyórás infúzióban karboplatinval kombinációban (AUC 6 mg/ml x min) 30-60 perces infúzióban három hetente; illetve vinorelbin (VCis) 25 mg/m² 6-10 perces infúzióban az 1., 8., 15. és 22. napon a ciklus első napján adott 100 mg/m² ciszplatinnal kombinációban 4 hetenként.

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

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

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

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

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

Prosztatá carcinoma

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

- docetaxel 75 mg/m² háromhetente, 10 alkalommal
- docetaxel 30 mg/m² 6 hetes ciklusban, az első 5 héten át heti egyszer alkalmazva, 5 alkalommal
- mitoxantron 12 mg/m² háromhetente, 10 alkalommal

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

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

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

[†]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 a heti adagolást előnyben részesíteni, mint a háromhetente adott docetaxelt.

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

Gyomor adenocarcinoma

Egy multicenteres, nyílt elrendezésű, randomizált vizsgálatot folytattak le, 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/m² az első napon) és 5-fluorouracillal (F) (750 mg/m² naponta 5 napig) kombinált docetaxellel (T) (75 mg/m² az első napon) történt, vagy ciszplatinnal (100 mg/m² az első napon) és 5-fluorouracillal (1000 mg/m² 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=0,0004, a TCF kar javára. A teljes túlélés, a mortalitás kockázatának 22,7%-os csökkenésével együtt szintén szignifikánsan hosszabb volt (p=0,0201), a TCF kar javára. A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összesítve.

A docetaxel hatásossága gyomor adenocarcinómában szenvedő betegek kezelésében

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

*Nem rétegzett log rang-próba

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

Egy átlagosan 41,6 hónapos 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 haszonra utaló eredmények következetesen javulást mutattak a TCF kezelési csoport előnyére. A TCF-el kezelt betegeknek 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 fázis III, multicenteres, nyílt elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban (TAX 323) 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 szereplő betegek, 75 mg/m² docetaxel (T), majd 75 mg/m² ciszplatint (P), végül 750 mg/m² 5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót kaptak naponta, 5 napon keresztül. Ezt a kezelési sémát 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 haladt előre, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően (PF/RT) alkalmazott sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek. Az összehasonlító karon szereplő betegek 100 mg/m² ciszplatint (P) és 1000 mg/m² 5-fluorouracil (F) kaptak naponta (PF) 5 napon keresztül. Ezt a kezelési sémát 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 fejlődött tovább, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően

alkalmazott (PF/RT) sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek. A locoregionalis besugárzást vagy hagyományos dózissal (1,8 Gy 2,0 Gy napi egyszer 5 napon keresztül, 66-70 Gy teljes adag eléréséig) vagy gyorsított/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 ciprofloxacin antibiotikum profilaxisban részesültek, melyet minden egyes ciklus 5. napján kezdtek el vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A vizsgálat elsődleges végpontjaként a progressziómentes túlélés (PFS) szignifikánsan hosszabb volt a TPF-karon kezelt betegek esetén a PF karral összehasonlítva, $p=0,0042$ (medián PFS: 11,4 vs 8,3 hónap) átlagosan 33,7 hónapos utánkövetési időszak esetén. A teljes túlélés középideje, mely a mortalitás kockázatának 28%-os csökkenésével ($p=0,0128$) járt, szintén szignifikánsan hosszabb volt a TPF karon, mint a PF karon (teljes túlélés középideje: 18,6 vs 14,5 hónap). A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összesítve.

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

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

Az egyenlő 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, melyet a fej- és nyak alskálájára alkalmaztak 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 középideje lényegesen hosszabb volt a TPF kar esetén mint a PF karnál. A kezelés ideje alatt a fájdalomintenzitást mérő skála értéke szerint mindkét kezelési csoportban javulás mutatkozott, mely megfelelő fájdalomcsillapításra utal.

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)
A docetaxel indukciós kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, multicentrikus, nyílt, fázis III 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 resectabilis daganatos betegségben szenvedtek, sebészetileg kis valószínűséggel voltak gyógyíthatók és akiknél célként szerepelt a szerv megőrzése. A biztonságosság és a hatásosság értékelése kizárólag a túlélési végpontok alapján történt és a szerv megőrzésének sikerességét formálisan nem értékelték. A docetaxel karon szereplő betegek, az első napon 75 mg/m^2 docetaxelt (T) kaptak intravénás infúzióban, majd 100 mg/m^2 ciszplatint (P) 30 perces – háromórás intravénás infúzió formájában, végül naponta 1000 mg/m^2 5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót az 1-től a 4. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismételték, 3 kezelési cikluson keresztül. Minden nem progresszív betegségben szenvedő beteg, a protokollnak megfelelően (TPF/CRT), kemoterápiával kombinált sugárkezelésben részesült (CRT). Az összehasonlító karon szereplő betegek 100 mg/m^2 ciszplatint (P) kaptak az első napon, 30 perces – háromórás intravénás infúzió formájában, majd 1000 mg/m^2 5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót kaptak az 1-től az 5. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismételték, 3 kezelési cikluson keresztül. Minden nem progresszív betegségben szenvedő beteg, a protokollnak megfelelően (PF/CRT), CRT kezelésben részesült.

Az indukciós kemoterápia legutolsó ciklusának kezdetétől számított minimum 3, maximum 8 héttel (a legutolsó ciklus 22.napjától 56. napjáig), mindkét kezelési karon szereplő betegek, 7 hetes CRT kezelésben részesültek. A sugárkezelés alatt, hetenként karboplatint (AUC 1,5) alkalmaztak egy órás intravénás infúzió formájában, maximum 7 adag eléréséig. A besugárzást nagy energiájú készülékkel, napi egyszeri frakcionálással biztosították (2 Gy naponta egyszer, hetente 5 napon keresztül, hét 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% konfidencia intervallum (CI)=0,54-0,90), szignifikánsan hosszabb volt (log rank teszt, $p=0,0058$) a docetaxelt tartalmazó kezelési séma esetén a PF karral összehasonlítva (túlélés középideje: 70,6 vs 30,1 hónap), egy átlagos 41,9 hónapos követési időszak esetén. A másodlagos végpont, PFS, 29%-os kockázatsökkenést mutatott a progresszió vagy halál tekintetében és 22 hónapos javulást a PFS középidejét illetően (TPF-re 35,5 hónap és a PF-re 13,1). Ez szintén statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, 0,71-es HR; 0,56-0,90-os 95% CI ; log-rank 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 („intention-to-treat értékelés”)

Végpont	Docetaxel + Cis + 5-FU n=255	Cis + 5-FU n=246
Össz-túlélés középideje (hónapok) (95% CI)	70,6 (49,0 - NA)	30,1 (20,9-51,5)
Relatív hazard: (95% CI) *p-érték	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
PFS középideje (hónapok) (95% CI)	35,5 (19,3 - NA)	13,1 (10,6-20,2)
Relatív hazard: (95% CI) **p-érték	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
A legjobb összesített válasz a kemoterápiára (CR+PR) (%) (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9 - 70,2)
***p-érték	0,020	
A legjobb összesített válasz (CR + PR) a vizsgálati kezelésre [kemoterápia +/- sugárkezeléssel kombinált kemoterápia] (%) (95%CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-érték	0,209	

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

*Nem korrigált rétegzett log rang-próba

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

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

NA - nem értelmezhető

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Taxespira 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 betegeken végzett fázis I. vizsgálatokban 20-115 mg/m²-es adagolás mellett határozták meg. A docetaxel kinetikai profilja dózistól független, és a három eloszlási teres farmakokinetikai modellnek felel meg, az alfa fázisra 4 perces, a béta fázisra 36 perces, a gamma szakaszra pedig 11,1 órás felezési idővel. A késői szakasz részben annak tulajdonítható, hogy a docetaxel viszonylag lassan áramlik ki a perifériás eloszlási térből.

Eloszlás

A 100 mg/m²-es adag egyórás infúzióban történő alkalmazása után 3,7 µg/ml-es átlagos csúcsplazmaszintet kaptak, a megfelelő AUC pedig 4,6 óra µg/ml volt. A teljes test clearance középértéke 21 l/h/m², a dinamikus egyensúlyú megoszlási tér pedig 113 l volt. A teljestest-clearance

interindividuális variációja megközelítőleg 50%-os volt. A docetaxel több mint 95%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

Elimináció

Három daganatos betegen végeztek vizsgálatot ^{14}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 a fázis I. vizsgálatok alapján becsült értékekhez. A docetaxel farmakokinetikai tulajdonságait nem módosította a beteg kora vagy neme.

Májkárosodás

Kisszámú beteg (n=23) esetében, akik enyhe, illetve közepes fokú májkárosodásban szenvedtek (ALT, AST $\geq 5\times$ 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 fázis I. 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 prednizolon farmakokinetikára gyakorolt hatását docetaxel alkalmazásakor 42 betegnél vizsgálták a szokásos dexametazon premedikáció mellett.

Prednizon

Nem észlelték a prednizonnak a docetaxel farmakokinetikájára gyakorolt hatását.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A docetaxel lehetséges karcinogén hatását nem tanulmányozták.

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

A rágsálókban 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
Etanol (vízmentes)
Citromsav-monohidrát

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg:
24 hónap.

Az injekciós üveg első felbontását követően

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 kontrollált, aszeptikus körülmények között kell elvégezni, és a terméket haladéktalanul fel kell használni. Amennyiben a felhasználásra nem azonnal kerül sor, az elkészítést követő, felhasználás előtti tárolási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége.

Az ajánlások szerint az infúziós zsák tartalmához adott docetaxel oldatos infúzió 25°C alatt tárolva 6 órán keresztül marad stabil. Az infúziós oldatot 6 órán belül fel kell használni (beleértve az infúzió beadásának 1 órás időtartamát is).

Ezen felül a PVC-mentes zsákban, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz oldatos infúzióval, illetve üveg infúziós palackban 5%-os glükóz oldattal elkészített oldatos infúzió fizikai és kémiai stabilitását 2-8°C között igazoltan 48 órán keresztül, míg 25°C alatt tárolva legfeljebb 6 órán át őrzi meg.

A docetaxel oldatos infúzió túltelített, ezért idővel kristályosodás mehet végbe benne. Ha kristályok jelennek meg, az oldat a továbbiakban nem használható fel, és meg kell semmisíteni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az injekciós üveg felbontást követő és a hígított gyógyszer tárolási körülményeit lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Színtelen (I. típusú) injekciós üveg, klórbutil gumidugóval és rollnizott alumínium szalaggal, valamint lepattintható kupakkal lezárva.

A 20 mg/1 ml készítmény 1 ml koncentrátumot tartalmaz.

A 80 mg/4 ml készítmény 4 ml koncentrátumot tartalmaz.

A 120 mg/6 ml készítmény 6 ml koncentrátumot tartalmaz.

Kiszerelés:

Dobozonként 1 db injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Taxespira egy daganatellenes szer, ezért a többi potenciálisan toxikus vegyülethez hasonlóan a Taxespira oldatok kezelése és elkészítése során is óvatosságra van szükség. Kesztyű használata javasolt.

Amennyiben a Taxespira koncentrátum vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, azt szappannal és vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a Taxespira koncentrátum vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a nyálkahártyákkal, akkor azt vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

Előkészítés intravénás alkalmazáshoz

Az oldatos infúzió elkészítése

Ezzel a készítménnyel (Taxespira 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz) együtt NE használjon más, 2 db injekciós üvegből (koncentrátum és oldószer) álló, docetaxelt tartalmazó gyógyszert.

Ezzel a készítménnyel (Taxespira 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz) együtt NE használjon más, 2 db injekciós üvegből (koncentrátum és oldószer) álló, docetaxelt tartalmazó gyógyszert.

Ezzel a készítménnyel (Taxespira 120 mg/6 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz) együtt NE használjon más, 2 db injekciós üvegből (koncentrátum és oldószer) álló, docetaxelt tartalmazó gyógyszert.

A Taxespira oldatos infúzióhoz való koncentrátumot NEM szükséges oldószerrel előzetesen feloldani, a gyógyszer közvetlenül az infúziós oldathoz adható.

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

Amennyiben az injekciós üvegeket hűtve tárolják, a szükséges mennyiségű Taxespira koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt felhasználás előtt 5 percig tartsa 25°C alatt.

Szükséges lehet több Taxespira oldatos infúzióhoz való koncentrátum alkalmazása a szükséges adag beadásához. Aseptikus körülmények között, kalibrált 21G tűvel ellátott fecskendőbe szívja fel a Taxespira oldatos infúzióhoz való koncentrátum szükséges mennyiségét.

A Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml és 120 mg/6 ml-t tartalmazó injekciós üvegben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.

A Taxespira oldatos infúzióhoz való koncentrátum megfelelő adagját 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 190 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, nagyobb infúziós térfogatot kell alkalmazni annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne lehessen túllépni.

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

Mint minden parenterális készítményt, a docetaxel 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

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ
Egyesült Királyság

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1017/001
EU/1/15/1017/002
EU/1/15/1017/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

28 augusztus 2015

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(k) neve és címe

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ
Egyesült Királyság

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
NL-1316 BN Almere
Hollandia

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Különleges és korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket 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 GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja 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 gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Taxespira 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz (trihidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 80, vízmentes etanol, citromsav monohidrát. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

1 db injekciós üveg.

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

Intravénás alkalmazásra.

Közvetlenül az infúziós oldathoz adható.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

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

Egyszer használatos injekciós üvegek.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Egyesült Királyság

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(1)

EU/1/15/1017/001 1 x 1 db 20 mg/1 ml-es injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille írás feltüntetése alól felmentve.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Taxespira 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz (trihidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 80, vízmentes etanol, citromsav monohidrát. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

1 db injekciós üveg.

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

Intravénás alkalmazásra.

Közvetlenül az infúziós oldathoz adható.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

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

Egyszer használatos injekciós üvegek.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ Egyesült Királyság

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1017/002 1 x 1 db 80 mg/4 ml-es injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Taxespira 120 mg/6 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz (trihidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 80, vízmentes etanol, citromsav monohidrát. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

1 db injekciós üveg.

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

Intravénás alkalmazásra.

Közvetlenül az infúziós oldathoz adható.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

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

Egyszer használatos injekciós üvegek.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Egyesült Királyság

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(1)

EU/1/15/1017/003 1 x 1 db 120 mg/6 ml-es injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille írás feltüntetése alól felmentve.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Taxespira 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel
i.v.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

20 mg/1 ml

(20 mg/ml)

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Taxepira 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel
i.v.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

80 mg/4 ml

(20 mg/ml)

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Taxespira 120 mg/6 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel
i.v.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

120 mg/6 ml

(20 mg/ml)

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Taxespira 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Taxespira 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Taxespira 120 mg/6 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

docetaxel

Mielőtt elkezdni 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 vagy a kórházi gyógyszerészéhez.
- Ha Önnél 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 Taxespira és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Taxespira alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Taxespira-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Taxespira-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Taxespira és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A gyógyszer neve Taxespira. A Taxespira hatóanyaga a docetaxel, amit a tiszafa leveléből állítanak elő. A docetaxel a taxoidok csoportjába tartozó daganatellenes gyógyszer.

A Taxespira infúziót kezelőorvosa a rosszindulatú emlődaganat, a tüdődaganat bizonyos formájának (nem-kissejtes tüdődaganat), prosztata- gyomor- vagy fej- és nyaki daganat kezelésére rendelte Önnel:

- Az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére a Taxespira önmagában vagy doxorubicinnal, traszuzimabbal, illetve kapecitabinnal együtt alkalmazható.
- Nyirokcsomó érintettséggel járó vagy nyirokcsomó érintettség nélküli korai emlődaganat kezelésére a Taxespira doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- A tüdődaganat kezelésére a Taxespira önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztata-daganat kezelésére a Taxespira prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.
- Áttérő képező gyomordaganat kezelésére, a Taxespira ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.
- Fej- és nyaki daganat kezelésére, a Taxespira ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.

2. Tudnivalók a Taxespira alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Taxespira-et,

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Minden Taxespira-kezelés előtt vérvizsgálatokat fognak Önnél végezni, hogy ellenőrizzék, a Taxespira-kezeléshez szükséges számú vérsejttel és megfelelő májműködéssel rendelkezik-e. Fehérvérsejt rendellenesség esetén, azzal összefüggő lázat vagy fertőzést tapasztalhat.

Tájékoztassa kezelőorvosát, 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.

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 Taxespira infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazon) kell szednie a Taxespira infúzió egyes mellékhatásai, elsősorban az allergiás reakciók és a folyadék-visszatartás (a kéz és a láb duzzanata, súlygyarapodás) lehető legkisebbre történő csökkentése érdekében.

A kezelés során a vérsejtek számának fenntartása céljából egyéb gyógyszerek adására lehet szükség.

A Docetaxel Hospira UK alkoholt tartalmaz. Beszéljen orvosával, ha Ön alkohol függőségben vagy májkárosodásban szenved. Lásd A Taxespira etanolt (alkoholt) tartalmaz.

Egyéb gyógyszerek és a Taxespira

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 Taxespira vagy egyéb alkalmazott készítmény nem a vártan megfelelően hat, és nagyobb valószínűséggel jelentkezhet Önnél mellékhatás.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Kérje kezelőorvosa tanácsát, mielőtt bármilyen gyógyszert rendelnek Önnek.

A Taxespira NEM adható, ha Ön terhes, kivéve, ha azt orvosa egyértelműen javasolta.

Nem szabad teherbe esnie a gyógyszeres kezelés ideje alatt, és megfelelő fogamzásgátló módszert kell a kezelés ideje alatt alkalmaznia, mivel a Taxespira káros lehet a születendő gyermekre. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A Taxespira-kezelés ideje alatt nem szabad szoptatnia.

Ha Ön férfi és Taxespira-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 készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

A Taxespira etanolt (alkoholt) tartalmaz

Ez a gyógyszer 50 térfogatszázalék, vagyis legfeljebb 0,395 g (0,5 ml) etanolt (alkoholt) tartalmaz milliliterenként, ami az 1 ml-es injekciós üveg esetében 10 ml sörnek vagy 4 ml bornak, a 4 ml-es injekciós üveg esetében 40 ml sörnek vagy 17 ml bornak, a 6 ml-es injekciós üveg esetében pedig 60 ml sörnek vagy 25 ml bornak felel meg.

Ez a gyógyszer káros az alkoholbetegek számára.

Az alkoholtartalmat figyelembe kell venni a terhes vagy szoptató nőknél, a gyermekeknél, illetve az olyan magas kockázatú csoportoknál, mint a májbetegségben vagy epilepsziában szenvedő betegek.

A gyógyszerben lévő alkoholmennyiség megváltoztathatja más gyógyszerek hatását.

A gyógyszerben lévő alkoholmennyiség ronthatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a Taxespira-et?

A Taxespira-et egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.

Szokásos adagolás

Az adag az Ön testtömegétől és általános állapotától függ. Orvosa az Ön testfelülete (m²) alapján fogja meghatározni a szükséges adagot.

Az alkalmazás módja

A Taxespira-t vénába adott infúzió (intravénás alkalmazás) formájában kapja meg. Az infúzió időtartama kb. 1 óra, amit Önnek a kórházban kell tölteni.

Az alkalmazás gyakorisága

Háromhetente egyszer fog infúziót kapni.

Orvosa a vérvizsgálatai eredményétől, az Ön általános állapotától, illetve a Taxespira-kezelésre adott választól függően megváltoztathatja az adagolást vagy az infúziók gyakoriságát. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenés, a szájnyalkahártya kisebesedése, zsibbadás vagy bizsergés és tűszúrászerű érzés, láz fordul elő, és adja át kezelőorvosának a vérvizsgálati eredményét. Az ilyen jellegű információk lehetővé teszik az orvos számára, hogy eldöntse, szükséges-e az adag csökkentése. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy kórházi gyógyszerészét.

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 a Taxespira-re vonatkozó leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: a vörösvértestek vagy a fehérvérsejtek számának csökkenése, alopecia (kopaszság), hányinger, hányás, sebek a szájnyalkahártyán, hasmenés és fáradtság.

A mellékhatások súlyossága fokozódhat, ha a Taxespira-t más kemoterápiás szerrel kombinálva alkalmazzák.

Az infúzió beadása közben a kórházban az alábbi allergiás reakciók fordulhatnak elő (10-ből 1nél több beteget érinthetnek):

- kipirulás, bőrreakciók, viszketés
- mellkasi nyomásérzés, légzési nehézségek
- láz, illetve hidegrázás
- hátfájás
- alacsony vérnyomás.

Súlyosabb reakciók is jelentkezhetnek.

A kezelés ideje alatt a kórházi személyzet folyamatosan fogja állapotát ellenőrizni. Azonnal tájékoztassa őket, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

A Taxespira infúziók beadása közötti időszakban változó előfordulási gyakorisággal, mely a különböző alkalmazott gyógyszer-kombinációktól függ, az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10-ből 1-nél több beteget érinthet):

- fertőzések, a vörösvértestek (anémia), fehérvérsejtek (amelyek a fertőzések elleni védekezésben játszanak fontos szerepet) vagy vérlemezkék számának csökkenése (amelyek fontos szerepet játszanak a véralvadásban)
- láz - amennyiben jelentkezik, azonnal jelezze kezelőorvosának
- allergiás reakciók a fent leírtaknak megfelelően
- az étvágy elvesztése (kóros étvágytalanság)
- álmatlanság
- zsibbadás vagy bizsergés az ujjakban
- ízületi vagy izomfájdalmak.
- fejfájás
- ízérzés megváltozása
- szemgyulladás vagy fokozott könnyezés
- duzzanat, mely a nyirokrendszer nem megfelelő működéséből adódik
- nehézlégzés
- orrfolyás, a torok és az orr gyulladása, köhögés
- orrvérzés
- fekélyek a szájban
- gyomorpanaszok, beleértve a hányingert, a hányást és hasmenés, székrekedés
- hasi fájdalom
- emésztési zavar
- hajhullás (a legtöbb esetben a kezelés befejezése után ismét megindul a normális hajnövekedés.)
- 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- illetve csontfájdalmak
- a menstruációs ciklus megváltozása vagy hiánya
- kéz- és lábduzzanat
- fáradtság, influenzaszerű tünetek
- testtömeg-gyapodás, illetve -csökkenés.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- száj gombás fertőzése
- folyadékvesztés
- szédülés
- halláskárosodás
- vérnyomáscsökkenés, szabálytalan vagy gyors szívverés
- szívelégtelenség
- nyelőcsőgyulladás (özofágitisz)
- szájszárazság
- nehéz vagy fájdalmas nyelés

- vérzés
- a májenzimszintek emelkedése (ezért van szükség a rendszeres vérvizsgálatra).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- ájulás
- az infúzió beadási helyén bőrreakciók, érgyulladás, duzzanat
- a vékony- vagy a vastagbél gyulladása, bélátfűródás
- vérrögképződés.

Nem ismert gyakoriságú:

- 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)
- 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 sótartalmának (nátrium) csökkenése.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa 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 Taxespirt-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az üvegen feltüntetett lejárati idő (Felhasználható: illetve Felh.:) 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.

Felnyitást követően az injekciós üveg tartalmát azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felhasználásig eltelt időért és tárolási körülményekért a felhasználó felel.

Mikrobiológiai szempontból a feloldást/hígítást kontrollált és aszeptikus körülmények között kell végezni.

Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően a gyógyszert azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felhasználásig eltelt időért és tárolási körülményekért a felhasználó felel, amely nem lehet hosszabb 6 óránál (beleértve az infúzió beadásának 1 órás időtartamát is), a tárolási hőmérséklet pedig nem haladhatja meg a 25°C-ot.

Az ajánlások szerint elkészített oldatos infúzió fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes zsákban, 2-8°C között igazoltan legfeljebb 48 órán keresztül őrzi meg.

A docetaxel oldatos infúzió túltelített, ezért idővel kristályosodás mehet végbe benne. Ha kristályok jelennek meg, az oldat a továbbiakban nem használható fel, és meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. 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 Taxespira?

- A készítmény hatóanyaga a docetaxel. Az oldat milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz (trihidrát formájában).

20 mg/1 ml

Az injekciós üvegben lévő 1 ml koncentrátum 20 mg docetaxelt tartalmaz.

80 mg/4 ml

Az injekciós üvegben lévő 4 ml koncentrátum 80 mg docetaxelt tartalmaz.

120 mg/6 ml

Az injekciós üvegben lévő 6 ml koncentrátum 120 mg docetaxelt tartalmaz.

- Egyéb összetevők: poliszorbát 80, etanol (vízmentes) és citromsav-monohidrát.

Milyen a Taxespira külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Taxespira koncentrátum oldatos infúzióhoz halványsárga vagy barnássárga oldat, injekciós üvegbe töltve.

A 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 120 mg/6 ml tartalmú injekciós üvegek egyetlen injekciós üveget tartalmazó csomagolásban kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ
Egyesült Királyság

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

AT/DE

Hospira Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 89 43 77 77 0

BE / LX / NL

Hospira Benelux BVBA
Tél/Tel: + 32 3 231 90 09

BG / CZ / EE / EL / HR / HU / IE / LT / LV /

MT / PL / RO / SI / SK / UK

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1926 820820

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Tel: 24656165

DK / FI / IS / NO / SE
Hospira Nordic AB
Tel: + 46 (0) 8 672 85 00

ES
Hospira Productos Farmacéuticos y Hospitalarios
S.L.
Tel: + 34 914847100

FR
Hospira France
Tél: + 33 (0) 1 40 83 82 00

IT
Hospira Italia Srl
Tel: + 39 0812405912

PT
Hospira Portugal Lda
Tel: + 351 214857434

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ez a betegtájékoztató az Európai Gyógyszerügynökség weboldalán az Európai Unió és az Európai Gazdasági Közösség minden tagállamának nyelvén megtalálható.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak.

**ÚTMUTATÁSOK A TAXESPIRA KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ
ALKALMAZÁSHOZ TÖRTÉNŐ ELKÉSZÍTÉSÉHEZ**

Fontos, hogy elolvassa az útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a Taxespira oldatos infúziót.

Ajánlások a biztonságos kezeléshez

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

Ha a Taxespira koncentrátum oldatos infúzióhoz érintkezésbe kerül a bőrrel, azonnal és alaposan le kell mosni szappanos vízzel. Ha nyálkahártyákkal kerül érintkezésbe, azonnal és alaposan le kell mosni tiszta vízzel.

Előkészítés intravénás alkalmazáshoz

Az oldatos infúzió elkészítése

Ezzel a készítménnyel (Taxespira 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz) együtt NE használjon más, 2 db injekciós üvegből (koncentrátum és oldószer) álló, docetaxelt tartalmazó gyógyszert.

Ezzel a készítménnyel (Taxespira 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz) együtt NE használjon más, 2 db injekciós üvegből (koncentrátum és oldószer) álló, docetaxelt tartalmazó gyógyszert.

Ezzel a készítménnyel (Taxespira 120 mg/6 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz) együtt NE használjon más, 2 db injekciós üvegből (koncentrátum és oldószer) álló, docetaxelt tartalmazó gyógyszert.

A Taxespira oldatos infúzióhoz való koncentrátumot NEM szükséges oldószerrel előzetesen feloldani, a gyógyszer közvetlenül az infúziós oldathoz adható.

- Minden egyes injekciós üveg egyszeri felhasználásra alkalmas és azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználásig eltelt időért és tárolási körülményekért a felhasználó felel. Lehetséges, hogy egynél több injekciós üveg Taxespira oldatos infúzióhoz való koncentrátum szükséges a beteg számára előírt adag beadásához. Például 140 mg docetaxel dózishoz 7 ml Taxespira 20 mg/1 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátum szükséges.
- Aszeptikus körülmények között, kalibrált 21G tűvel ellátott fecskendőbe szívja fel az oldatos infúzióhoz való koncentrátum szükséges mennyiségét.

A Taxespira 20 mg/ 1 ml/80 mg/4 ml és 120 mg/6 ml-t tartalmazó injekciós üvegben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.

- A Taxespira oldatos infúzióhoz való koncentrátum megfelelő adagját (mg-ban) fecskendezze be egy 5%-os glükóz oldatot vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó, 250 ml-es nem-PVC infúziós zsákba, egyszeri injektálással (egy beszúrással), vagy egy 5%-os glükóz oldatot tartalmazó üveg palackba. Amennyiben 190 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, nagyobb infúziós térfogatot kell alkalmazni annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne lehessen túllépni.
- Az infúziós zsákban vagy palackban lévő infúziós oldatot kézzel, ringató mozdulatokkal kell összekeverni.
- Mikrobiológiai szempontból a feloldást/hígítást kontrollált és aszeptikus körülmények között kell végezni, majd az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felhasználásig eltelt időért és tárolási körülményekért a felhasználó felel. Az ajánlások szerint az infúziós zsákhoz adott docetaxel 25°C-on tárolva 6 óráig marad stabil. Az elkészített infúziót 6 órán belül fel kell használni (amibe beletartozik az infúzió beadásának 1 óras időtartama is). Ezen kívül az elkészített oldatos infúzió fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes zsákban, 2-8°C között igazoltan legfeljebb 48 órán keresztül, míg 25°C alatt 6 órán keresztül őrzi meg. A docetaxel oldatos infúzió túltelített, ezért idővel kristályosodás mehet végbe benne. Ha kristályok jelennek meg, az oldat a továbbiakban nem használható fel, és meg kell semmisíteni.
- Mint minden parenterális készítményt, a docetaxel infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

Megsemmisítés

Az oldáshoz és a beadáshoz használt összes eszköz megsemmisítését a standard eljárásoknak megfelelően kell elvégezni. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.