

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum milliliterenként 20 mg vízmentes docetaxelt tartalmaz.

20 mg docetaxel 1 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

Ismert hatású segédanyag:

A koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg 0,5 ml vízmentes etanolt tartalmaz (395 mg).
520 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A koncentrátum egy tiszta, színtelen vagy halványsárga színű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőcarcinoma

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

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

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

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

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

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

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

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

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

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

Prostatacarcinoma

A DOCETAXEL KABI prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban metasztatikus, kasztrációrezisztens prostatacarcinoma kezelésére javallt.

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

Gyomor adenocarcinoma

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

Fej- és nyaki carcinoma

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Emlő-, nem-kissejtes tüdő-, gyomor- valamint fej- és nyaki carcinoma esetén, ha nem ellenjavallt, 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). Metasztatikus kasztrációrezisztens prostatacarcinoma 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). Metasztatikus, hormonszenzitív prostatacarcinoma kezelésére, prednizonnal vagy prednizolonnal történő kombinált kezeléstől függetlenül, a javasolt premedikáció 8 mg *per os* dexametazon 12 órával, 3 órával és 1 órával a docetaxel infúzió beadása előtt (lásd 4.4 pont).

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

A docetaxelt egy órás infúzióban kell beadni háromhetente.

Emlőcarcinoma

Az operábilis, nyirokcsomó-pozitív és nyirokcsomó-negatív emlőcarcinoma adjuváns kezelése esetén a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m², amit 1 órával az 50 mg/m² adagban alkalmazott doxorubicin és az 500 mg/m² 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/m². Elsővonalbeli kezelésben a kombinációs terápia ajánlott adagja 75 mg/m² docetaxel és 50 mg/m² doxorubicin.

Trasztuzumabbal kombinálva a docetaxel ajánlott adagja 3 hetenként 100 mg/m², a trasztuzumab hetenkénti adása mellett. A pivotal vizsgálatban az első docetaxel infúziót a trasztuzumab első adagját követő napon adták. A soron következő docetaxel adagokat közvetlenül a trasztuzumab infúzió befejezése után adták be, amennyiben az előző trasztuzumab adag jól tolerálható volt. A trasztuzumab adagjával és alkalmazásával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

Kapecitabinnal kombinációban a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² 3 hetenként és 1250 mg/m² 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/m² docetaxel, amelyet közvetlenül 75 mg/m² ciszplatint követ 30-60 perces infúzióban. Egy előzetes sikertelen, platinaalapú kemoterápiás kezelést követően a docetaxel monoterápia ajánlott adagja 75 mg/m².

Prostatacarcinoma

Metasztatikus kasztrációrezisztens prostatacarcinoma

A docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m². 5 mg prednizon vagy prednizolon adandó orálisan naponta kétszer, folyamatosan (lásd 5.1 pont).

Metasztatikus, hormonszenzitív prostatacarcinoma

A docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m², 3 hetenként, 6 cikluson keresztül. 5 mg prednizon vagy prednizolon adható *per os* naponta kétszer, folyamatosan.

Gyomor adenocarcinoma

A docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² egyórás infúzióban, ezt 1-3 órán át tartó infúzióban 75 mg/m² ciszplatint követi (mindkettő csak az 1. nap), majd a ciszplatint infúzió befejezése után 5 napig 750 mg/m²/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/m² egyórás infúzióban, melyet 75 mg/m² ciszplatint egyórás infúziója követ az első kezelési napon, majd 5-fluorouracil 750 mg/m²/nap folyamatos infúziója következik 5 napon keresztül. Ez a kezelési séma 4 cikluson keresztül háromhetente ismétlődő. A kemoterápiás kezelést követően a betegeknek sugárkezelésben kell részesülniük.
- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)
A lokálisan előrehaladott (technikailag nem reszekábilis, sebészetileg kis valószínűséggel gyógyítható és szervmegőrző célú) fej- és nyaki squamosus sejtes carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek indukciós kezelésében, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² egyórás intravénás infúzióban az első napon, melyet 100 mg/m² ciszplatint 30 perces – háromórás

intravénás infúziója követ, végül naponta 1000 mg/m² 5-fluorouracil követi, folyamatos infúzióban az 1.-től a 4. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismételjük, 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/mm³. Azoknál a betegeknél, akiknél a docetaxel-kezelés alatt lázas neutropenia, több mint egy hétig 500 sejt/mm³ alatti neutrophil granulocytaszám, súlyos vagy kumulatív bőrelváltozás, illetve súlyos perifériás neuropathia jelentkezik, a docetaxel adagját 100 mg/m²-ről 75 mg/m²-re és/vagy 75 mg/m²-ről 60 mg/m²-re kell csökkenteni. Amennyiben 60 mg/m² 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/m²-re kell csökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 3-as vagy 4-es fokozatú stomatitisben szenvedő betegek adagját 60 mg/m²-re kell csökkenteni.

Ciszplatinnal kombinációban

Azoknál a betegeknél, akik kezdetben 75 mg/m² docetaxelt kaptak ciszplatinnal kombinációban és akiknek a minimális thrombocytaszám 25 000 sejt/mm³ 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/m²-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/m²-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/m²-re kell csökkenteni. Amennyiben egymást követő szövődményes neutropeniás események fordulnak elő, a docetaxel adagját 60-ról 45 mg/m²-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. A javasolt adag módosítása toxicitás esetén, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal (5-FU) kombinációban történő docetaxellel kezelt betegeknél:

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

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

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

Speciális betegcsoportok:

Májkárosodásban szenvedő betegek

A 100 mg/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 a 1,5-szerese fölé emelkedett, és az alkalikus foszfatázszint pedig 2,5-szer magasabb a normálérték felső határánál, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/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 foszfatáz szint 6-szor nagyobb a normálérték felső határánál, nem javasolt az adag csökkentése – esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

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

Gyermekek

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

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

Idősek

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

előírását).

Az alkalmazás módja

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

4.3 Ellenjavallatok

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

1500 sejt/mm³-nél alacsonyabb kiindulási neutrophil granulocytaszámmal rendelkező betegek.

Súlyosan károsodott májműködésű betegek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

Hematológia

A docetaxel leggyakoribb mellékhatása a neutropenia. A neutrophil granulocytaszám átlagosan a 7. napon éri el a mélypontot, de ez az időszak rövidebb is lehet az erőteljesen előkezelt betegek esetén. A docetaxel terápiában részesülő valamennyi betegnél gyakran kell a vérképet ellenőrizni. A betegek docetaxel-kezelését akkor lehet újból elkezdni, ha a neutrophil granulocytaszám legalább az 1500 sejt/mm³-es szintre visszatér (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).

Gastrointestinalis reakciók

Óvatosság ajánlott a neutropeniás betegeknél, különösen a gastrointestinalis komplikációk kialakulása szempontjából veszélyeztetetteknél. Bár az esetek többsége a docetaxelt tartalmazó kezelési séma első vagy második ciklusa során fordult elő, az enterocolitis bármikor kialakulhat, és akár már a betegség kezdetének első napján halálhoz vezethet. A betegeknél gondosan figyelni kell a súlyos gastrointestinalis toxicitás korai tüneteit (lásd 4.2, 4.4 pont Hematológia, és 4.8 pont).

Túlérzékenységi reakciók

A betegeket – különösen az első és a második infúzió alatt – a túlérzékenységi reakciók miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani. A docetaxel infúzió megkezdése után néhány percen belül túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, ezért a vérnyomásmérés és a hörgőgörcs kezelésére szolgáló felszerelésnek elérhetőnek kell lennie. Túlérzékenységi reakciók bekövetkezésekor a kisebb elváltozások, mint a kipirulás vagy a helyi bőrreakciók, nem igénylik a kezelés megszakítását. A súlyos reakciók azonban – amilyen a súlyos vérnyomásmérés, a hörgőgörcs vagy a generalizált kiütés, illetve erythema – azonnal szükségessé teszik a docetaxel-kezelés abbahagyását és a megfelelő kezelés alkalmazását. Azok a betegek, akikben súlyos túlérzékenységi reakció alakult ki, nem kaphatnak ismételt docetaxel kezelést. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban paklitaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakció alakult ki, nagyobb a kockázata a docetaxel-kezelés során kialakuló túlérzékenységek, beleértve a súlyos túlérzékenységi reakciókat is. Ezeket a betegeket gondosan ellenőrizni kell a docetaxel-kezelés kezdeti időszakában.

Bőrreakciók

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

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

Folyadékretenció

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

Légzőrendszeri zavarok

Akut respiratórikus distressz szindrómát, interstitialis pneumóniát/pneumonitist, interstitialis 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 szérumszint 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 szepszis és gastrointestinalis vérzés, továbbá a lázas neutropenia, fertőzések, thrombocytopenia, stomatitis és asthenia kialakulásának a kockázata. Ezért azoknál a betegeknél, akiknél a májfunkciós próbák emelkedett értékeket mutattak, a javasolt docetaxel adag 75 mg/m^2 és meg kell határozni a májfunkciós próbák értékeit az induláskor és minden egyes kezelési ciklus előtt (lásd 4.2 pont.). Azon betegek számára, akiknél a szérumbilirubinszint meghaladja a normálérték felső határát, és/vagy az 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 normálérték felső határának 2,5-szeresénél magasabb alkalikus foszfatáz szinttel és a normálérték felső határát meghaladó bilirubinszinttel. Ezeknél a betegeknél nem javasolható az adag csökkentése, esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

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

Veseelégtelenségben szenvedő betegek

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

Idegrendszer

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

Kardiotoxicitás

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

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

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

Előzetes kardiológiai vizsgálat javasolt.

Szembetegségek

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

Második elsődleges rosszindulatú daganatok

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

Tumorlízis-szindróma

Tumorlízis-szindrómát jelentettek a docetaxel-kezeléssel kapcsolatban az első és a második ciklust követően (lásd 4.8 pont). Szorosan ellenőrizni kell azokat a betegeket, akiknél fennáll a tumorlízis-szindróma kockázata (pl. vesekárosodás, hyperuricaemia, kiterjedt daganat, gyors progresszió). A kezelés megkezdése előtt ajánlott a dehidráció korrekciója és a magas húgysavszint kezelése.

Egyéb

A fogamzóképes nőknek a docetaxel kezelés alatt és annak befejezése után még 2 hónapig gondoskodniuk kell a fogamzásgátlásról. A férfiaknak pedig a docetaxel kezelés alatt és annak befejezése után még 4 hónapig kell gondoskodniuk a fogamzásgátlásról (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 érzékenység, láz, ill. hasmenés súlyos gyomor-bélrendszeri toxicitás előjele lehet, melyet haladéktalanul ki kell vizsgálni és kezelni kell.

Pangásos szívelégtelenség

A kezelés alatt és a követési periódusban is szükséges a pangásos szívelégtelenség tüneteinek monitorozása. Kimutatták, hogy a TAC protokoll szerint kezelt nyirokcsomó pozitív emlőkarinómában szenvedő betegeknél a pangásos szívelégtelenség kockázata a kezelést követő első évben magasabb (lásd 4.8 és 5.1 pont).

4 vagy több pozitív nyirokcsomó

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

Idősek

Óvatosság szükséges emlőcarcinoma adjuváns kezelésekor

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

Óvatosság kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma adjuváns kezelésekor

Egy háromhetente docetaxel-kezelésben részesülő, 333 beteggel folytatott prosztata 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.

Óvatosság hormonszenzitív prosztatacarcinoma kezelésekor

Egy háromhetente docetaxel-kezelésben részesülő, 545 beteggel folytatott hormonszenzitív prosztatacarcinoma vizsgálatban (STAMPEDE), 296 beteg volt 65 éves vagy idősebb, és 48 beteg volt 75 éves vagy idősebb. A docetaxel-karon több 65 éves vagy idősebb beteg számolt be túlérzékenységi reakcióról, neutropeniáról, anaemiáról, folyadékretencióról, dyspnoéről, körömelváltozásokról mint

65 évesnél fiatalabb beteg. Ezek közül egyik reakció gyakorisága sem érte el a 10%-os különbséget a kontroll karhoz képest. A 75 éves vagy idősebb betegeknel, nagyobb (legalább 10%-kal nagyobb) incidenciával jelentették neutropenia, anaemia, hasmenés, dyspnoe és felső légúti fertőzés előfordulását a fiatalabb betegekhez képest.

Óvatosság gyomor adenocarcinoma kezelésekor

A gyomorrák vizsgálata során, 300 ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinált docetaxellel kezelt beteg közül (221 beteg a 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 idősokban a fiatalabb betegekkel összehasonlítva nagyobb volt a súlyos nemkívánatos események előfordulása. A következő nemkívánatos események (minden fokozat): letargia, stomatitis, neutropeniás fertőzés előfordulási aránya $\geq 10\%$ volt a 65 éves vagy idősebb betegeknel a fiatalabb betegekkel összehasonlítva.

TCF-fel kezelt idősöket szigorúan ellenörizni kell.

Segédanyagok

Etanol

Ez a készítmény 395 mg alkoholt (etanolt) tartalmaz milliliterenként, amely egyenértékű 39,5 m/V% alkohollal. A készítmény 9 ml-ében található alkoholmennyiség 88,9 ml sörnek vagy 35,6 ml bornak felel meg.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.

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

Mivel a készítményt általában lassan, több, mint 1 órán keresztül adják be, az alkohol hatása kevésbé jelentkezik.

Poliszorbát 80

Ez a gyógyszer 520 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként.

Felnöttek esetében az esetjelentések szerint a hepatotoxicitás jelei (emelkedett májenzimszintek) 35–40 mg/ttkg kumulatív napi dózisonál jelentkeznek.

Újszülötteknel 80 mg/ttkg/napi feletti poliszorbát-dózisok súlyos (halálos kimenetelű) hepatotoxicitást okoztak.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

A készítmény együttes alkalmazása propilénlikol- vagy etanoltartalmú egyéb gyógyszerekkel az etanol akkumulációjához vezethet és mellékhatásokat okozhat, különösen kisgyermekeknel, alacsony vagy éretlen metabolizációs kapacitás esetén.

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

CYP3A4 gátlókkal együtt alkalmazva, a csökkent metabolizmus eredményeként, növekedhet a docetaxel mellékhatások előfordulása. Amennyiben erős CYP3A4 gátlókkal (pl. ketokonazol, itraconazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakinavir, telitromicin és vorikonazol) történő együttadása nem kerülhető el, szoros klinikai megfigyelés indokolt, valamint az

erős CYP3A4 gátlóval történő kezelés alatt megoldás lehet a docetaxel adagjának módosítása (lásd 4.4 pont). Egy 7 beteggel végzett farmakokinetikai vizsgálatban a docetaxel és az erős CYP3A4 gátló ketokonazol együttes alkalmazása a docetaxel-clearance jelentős, 49%-os csökkenéséhez vezetett.

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

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

A docetaxel, a doxorubicin és a ciklofoszfamid farmakokinetikáját együttes alkalmazásuk nem befolyásolta. Az egyetlen kontroll 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

Fogamzóképes nők/ Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A docetaxel-kezelést kapó férfiak és fogamzóképes nők figyelmét fel kell hívni arra, hogy kerüljék el a gyermeknemzést illetve a teherbeesést, valamint hogy azonnal tájékoztassák a kezelőorvost, ha ez mégis bekövetkezik.

A docetaxel genotoxikus kockázata miatt (lásd 5.3 pont), a fogamzóképes nőknek a docetaxel kezelés alatt és annak befejezése után még 2 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. A férfiaknak pedig a docetaxel kezelés alatt és annak befejezése után még 4 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

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 indokolt.

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.

Termékenység

Állatkísérletek azt mutatták, hogy a docetaxel befolyásolhatja a férfi nemzőképességet (lásd 5.3 pont). Ezért, a docetaxel kezelésben részesülő férfiaknak tanácsot kell kérniük a kezelést megelőzően a spermiumok konzerválására vonatkozóan.

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

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Az ebben a gyógyszerben található alkohol mennyisége és a gyógyszer mellékhatásai ronthatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd

4.4 és 4.8 pont). Ezért a betegeket figyelmeztetni kell a gyógyszerben található alkohol mennyiségének és a gyógyszer mellékhatásainak a gépjárművezetésre és a gépek kezelésére gyakorolt lehetséges hatására, valamint azt kell nekik tanácsolni, hogy ne vezessenek, és ne kezeljenek gépeket, ha a kezelés során ilyen mellékhatásokat észlelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Lehetséges vagy valószínű docetaxel alkalmazással 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 (TAX327), prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 1276 (744 a TAX 316 vizsgálatban és 532 a GEICAM 9805 vizsgálatban), doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 300, gyomor adenocarcinómában szenvedő (fázis III vizsgálatban 221 beteg és fázis II vizsgálatban 79 beteg) ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 174 és 251, fej- és nyaki carcinómában szenvedő, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 545 (STAMPEDE vizsgálat), prednizonnal vagy prednizolonnal, és ADT-vel kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.

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

A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból 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 nemkívánatos események súlyossága fokozódhat, ha a docetaxelt más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

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

Kapecitabinnal kombinált kezelés esetén, a leggyakoribb, kezeléssel összefüggő nemkívánatos események ($\geq 5\%$), melyeket egy antraciklin kezelésre nem reagáló, emlőcarcinómában szenvedő

betegekkel folytatott fázis III vizsgálatban jelentettek, fel vannak tüntetve (lásd a kapecitabin alkalmazási előírását).

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

Az alábbi nemkívánatos gyógyszerhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

Immunrendszeri betegségek és tünetek

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

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

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 pleurális 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 nem-kissejtes tüdőcarcinomában DOCETAXEL KABI 100 mg/m² 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, melyek 1,7%-a halálos kimenetelű volt)	G4 neutropeniával összefüggő fertőzés (G3/4: 4,6%)	

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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%); Körömrendellenességek (súlyos: 2,6%)		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (súlyos: 1,4%)	Arthralgia	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Folyadékretenció (súlyos: 6,5%); Asthenia (súlyos: 11,2%); Fájdalom	A beadást követő helyi reakciók; Nem kardiális mellkasi fájdalom (súlyos: 0,4%)	

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 bilirubinszint emelkedése a vérben (<5%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése a vérben (<4%); G3/4 AST-szint emelkedése (<3%); G3/4 ALT-szint emelkedése (<2%)	

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában DOCETAXEL KABI 100 mg/m² 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%-ában reverzibilisek voltak. Az események 3 hónapon belül spontán reverzibilisek voltak.

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A kezelés abbahagyásáig adott kumulatív dózis 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 emlőcarcinomában DOCETAXEL KABI 75 mg/m² monoterápia esetén

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	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

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
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 bilirubinszint emelkedése a vérben (<2%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinómában doxorubicinnel kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI 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		

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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	A beadást követő helyi reakciók	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 bilirubinszint emelkedése a vérben (<2,5%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése a vérben (<2,5%)	G3/4 AST-szint emelkedése (<1%); G3/4 ALT-szint emelkedése (<1%)

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

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

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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; Körömrendellenességek (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%)	A beadást követő helyi reakciók; Fájdalom	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 bilirubinszint emelkedése a vérben (2,1%); G3/4 ALT-szint emelkedése (1,3%)	G3/4 AST-szint emelkedése (0,5%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése a vérben (0,3%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI 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 szepszis	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Paraesthesia; fejfájás; ízérzés zavara; Hypoaesthesia	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés; kötőhártyagyulladás	
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 oedema; pyrexia; kimerültség; nyálkahártya gyulladás; fájdalom; influenzaszerű tünetek; mellkasi fájdalom; hidegrázás	Letargia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlygyarapodás	

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinómában trastuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI terápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: 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 vérsejtszámok alapján ez 4-es fokozatú. A lázas neutropenia/neutropeniával járó szepszis előfordulása szintén emelkedett a trastuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknél (23% a docetaxel önmagában történő alkalmazásakor észlelt 17%-kal szemben).

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinómában kapecitabinnal kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI 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 tünetek	Pharyngolaryngealis fájdalom (G3/4: 2%)	Dyspnoe (G3/4: 1%); Köhögés (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4: <1%)

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
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%) Körömszínéződés; 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 oedema (G3/4: 1%)	Letargia; Fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Súlycsökkenés; G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (9%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinomában prednizzonnal vagy prednizolonnal kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI terápia esetén

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzés (G3/4: 3,3%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 32%); Anaemia (G3/4: 4,9%)	Thrombocytopenia (G3/4: 0,6%); Lázás neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%) Ízérzés zavara (G3/4: <0%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés (G3/4: 0,6%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Csökkent 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%)	

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása magas kockázatú, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus hormonszenzitív prosztatacarcinomában prednizzonnal, vagy prednizolonnal és ADT-vel kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI terápia esetén (STAMPEDE vizsgálat)

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

^a GETUG AFU15 vizsgálatból

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinómában doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX 316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél – összevont adatok.

MedDRA – szervrendszer adatházis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 2,4%) Neutropeniás fertőzések (G3/4: 2,6%)		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Thrombocytopenia (G3/4: 1,6%) Lázás neutropenia (G3/4: NA)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Ízérzés zavara (G3/4: 0,6%); Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: <0,1%);	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%)	Ájulás (G3/4: 0%); Neurotoxicitás (G3/4: 0%); Aluszékonyság (G3/4: 0%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Kötőhártyagyulladás (G3/4: <0,1%)	Fokozott könnytermelés (G3/4: <0,1%)	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,2%)	
Érbetegségek és tünetek	Hőhullámok (G3/4: 0,5%)	Hypotonia (G3/4: 0%) Phlebitis (G3/4: 0%)	Lymphoedema (G3/4: 0%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés (G3/4: 0%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 5,0%); Stomatitis (G3/4: 6%) 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%); Körömröndellenességek (G3/4: 0,4%)		

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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	Amenorrhea (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 és egyéb vizsgálatok eredményei		Súlygyarapodás (G3/4: 0%); Súlycsökkenés (G3/4: 0,2%)	

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinómában doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m² dózissal DOCETAXEL KABI adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX 316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

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

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

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

A GEICAM 9805 vizsgálatban alopeciáról, mely a kezelés alatt kezdődött és a követési időszakig perzisztált a TAC-karon 49 betegnél (9,2%), a FAC-karon pedig 35 betegnél (6,7%) számoltak be. A vizsgálati készítménnyel összefüggő alopecia a TAC-karon 42 betegnél (7,9%), a FAC-karon pedig

30 betegnél (5,8%) kezdődött vagy romlott a követési időszak alatt. A követési periódus végén (átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) a FAC-karon pedig 1 betegnél (0,2%) észleltek alopeciát.

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

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

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

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

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

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

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

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

Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma

A TAX 316 vizsgálatban a 10 éves követési periódust követően 744 TAC betegből 3-nál (0,4%), míg 736 FAC betegből 1-nél (0,1%) jelentettek akut leukaemiát. A TAC-karon 1 beteg (0,1%) és a FAC-karon is 1 beteg (0,1%) halt meg akut myelod leukémia következtésben a követési periódus alatt (átlagos követési idő 8 év). Myelodysplasia-szindrómát 744 TAC betegből 2 esetben (0,3%), míg 736 FAC betegből 1 esetben (0,1%) 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 C-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 adenocarcinomában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI terápia esetén

MedDRA – szervrendszer- adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Neutropeniás fertőzés; Fertőzés (G3/4: 11,7%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Thrombocytopenia (G3/4: 8,8%); 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/odynophagi a (G3/4: 0,7%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4,0%)	Bőrkiütés viszketéssel (G3/4: 0,7%) Körömrendellenességek (G3/4: 0,7%); Hámlás (G3/4: 0%)

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 19%); Láz (G3/4: 2,3%); Folyadékretenció (súlyos/életveszélyes: 1%)	

Lehetséges mellékhatások gyomor adenocarcinómában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI 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 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI terápia esetén

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzések (G3/4: 6,3%) Neutropeniás fertőzések		
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	

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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%)	Viszkető bőrkütés; Száras 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		Súlygyarapodás	

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 3,6%)	Neutropeniás fertőzés	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Daganatos fájdalom (G3/4: 1,2%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anaemia (G3/4: 12,4%); Thrombocytopenia (G3/4: 4,0%); Lázas neutropenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 12,0%)		

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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%); Hasi 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 bőrkiütés	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 és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlycsökkenés		Súlygyarapodás

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

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

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Csontvelőszuppresszió és más hematológiai mellékhatásokat jelentettek.

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

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Beszámoltak anaphylaxiás sokk egyes, néha fatális kimenetelű eseteiről.

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

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nagyon ritka esetben, jellegzetesen a gyógyszer infúziós beadása alatt és az allergiás reakciókkal összefüggésben fellépő átmeneti látászavarokat (villanások, fényfelvillanások, látótérkiesés) jelentettek. Ezek a panaszok az infúzió befejezése után reverzibilisek voltak.

Ritkán jelentettek fokozott könnyezést conjunctivitisszel együtt vagy anélkül, valamint fokozott könnyezéssel járó könnycsatorna elzáródást. Docetaxellel kezelt betegeknél cystoid macula oedema (CMO) eseteit jelentették.

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Beszámoltak ototoxicitás, hallásvár és/vagy halláscsökkenés ritka eseteiről.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Myocardialis infarctus ritka eseteit jelentették.

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

Érbetegségek és tünetek

Ritkán vénás tromboembóliás esetek előfordulásáról számoltak be.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

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

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

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

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

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

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

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A korábban besugárzott területeken ritkán jelentkezhet postirradiációs elváltozás.

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

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

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Az elektrolit-háztartás egyensúlyzavarának eseteiről számoltak be. Főként kiszáradáshoz, hányáshoz és tüdőgyulladáshoz társult hyponatraemia eseteit jelentették. Hypokalaemiát, hypomagnesaemiát és hypocalcaemiát figyeltek meg, általában emésztőrendszeri zavarok kapcsán, és főképp hasmenés esetén. Potenciálisan halálos kimenetelű tumorlízis-szindrómát jelentettek (gyakoriság nem ismert).

A csont és izomrendszer betegségei és tünetei

Myositist jelentettek a docetaxel-kezelés során (gyakoriság nem ismert).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, növényi alkaloidok és egyéb természetes készítmények, taxánok, ATC kód: L01CD 02

Hatásmechanizmus

A docetaxel daganatellenes szer. Hatását azáltal fejti 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.

Farmakodinámiai 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 aktívnek bizonyult számos, de nem mindegyik sejt soron a p-glikoprotein kifejeződésére, amelyet a multidrug rezisztencia gén kódol. *In vivo* a docetaxel széles skálájú daganatellenes hatással rendelkezik az előrehaladott egér és emberi transzplantált tumorokkal szemben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Emlőcarcinoma

DOCETAXEL KABI doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinációban: adjuváns terápia

Operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinomás betegek (TAX 316)

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a docetaxel adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinomában és KPS (Karnofsky Performance Scale Index) $\geq 80\%$ esetén, 18-70 év közötti betegeknél. A pozitív nyirokcsomók száma (1-3,4+) alapján történő besorolást követően 1491 beteg került randomizálásra. Az egyik csoport 50 mg/m² doxorubicin és 500 mg/m² ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m² docetaxelt (TAC kar), míg a másik csoport 50 mg/m² doxorubicin adását követően 500 mg/m² fluorouracilt és 500 mg/m² ciklofoszfamidot kapott (FAC kar). Mindkét kezelési sémát háromhetente egy alkalommal alkalmazták, 6 cikluson keresztül. A docetaxel egyórás infúzióban, a többi gyógyszer intravénás bolusban került beadásra az első napon. A G-CSF szekunder profilaxisként került alkalmazásra azon betegeknél, akiknél szövődményes neutropenia (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy infekció) lépett fel. A TAC karra került betegek antibiotikum profilaxisként napi kétszer 500 mg ciprofloxacint kaptak szájon át, 10 napon át minden ciklus 5. napjától kezdődően, vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén és/vagy progeszteron receptor-pozitív betegek mindkét vizsgálati csoportban napi 20 mg tamoxifent kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 69%-ánál, ill. a FAC-kezelést kapók 72%-ánál a helyi irányelveknek megfelelően adjuváns sugárkezelést írtak elő a részvevő intézményekben. 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:

Beteg alcsoportok	Betegek száma	Betegségmentes túlélés			Teljes túlélés		
		Relatív hazard *	95% CI	p=	Relatív hazard *	95% CI	p=
Poz. 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 hazard a TAC-kezelés hosszabb betegségmentes túléléssel és a teljes túléléssel kapcsolatos összefüggésére utal a FAC-kezeléssel összehasonlítva

Operábilis, nyirokcsomó-negatív, emlőcarcinomában szenvedő, kemoterápiára alkalmasnak tartott betegek (GEICAM 9805)

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a DOCETAXEL KABI adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomában olyan betegek esetén, akik alkalmasak a kemoterápiára. Ezerhatvan, olyan beteget randomizáltak 50 mg/m² doxorubicin és 500 mg/m² ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m² DOCETAXEL KABI (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 DOCETAXEL KABI 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 TAC-kezelésben részesülő betegek 57,3%-ánál, ill. a FAC-kezelésben részesülők 51,2%-ánál a részvevő intézmények helyi irányelveinek megfelelően adjuváns sugárkezelést alkalmaztak.

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

A medián követési periódus 77. hónapjában a TAC-karon szignifikánsan hosszabb betegségmentes túlélés volt kimutatható, mint a FAC-karon. A TAC-kezelésben részesülő betegeknél 32%-kal csökkent a visszaesés kockázata a FAC-kezelésben részesülőkhöz képest (relatív hazard = 0,68, 95%-os CI (0,49-0,93), p = 0,01). A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél 16,5%-kal csökkent a relapszus kockázata a FAC-kezelésben részesülőkhöz képest (relatív hazard = 0,84, 95%-os CI (0,65-1,08), p = 0,1646). A DFS adatok statisztikailag nem voltak szignifikánsak, de a tendencia még mindig a TAC-kezelés javára volt pozitív.

A medián követési periódus 77. hónapjában a teljes túlélés szignifikánsan magasabb volt a TAC-karon, a halálozási kockázatnak a FAC-karon észlelthez viszonyított 24%-os csökkenésével (relatív hazard = 0,76; 95%-os CI (0,46-1,26), p = 0,29). Mindazonáltal a teljes túlélés eloszlása nem különbözött szignifikánsan a két csoportban. A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél a halálozás kockázatának csökkenése 9%-os volt a FAC-kezelésben részesülő betegekéhez képest (relatív hazard = 0,91, 95%-os CI (0,63-1,32)). A

túlélési ráta 93,7% volt a TAC-karon, és 91,4% a FAC-karon, a követési idő 8 éves időpontjában, valamint 91,3% a TAC-karon és 89% a FAC-karon a 10 éves követési időpontban.

A TAC-kezelés haszon/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% CI
Összesen	539	0,68	0,49-0,93
Életkor szerinti 1. kategória			
<50 év	260	0,67	0,43-1,05
≥50 év	279	0,67	0,43-1,05
Életkor szerinti 2. 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 összefüggésére utal a FAC kezeléssel összehasonlítva.

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid
FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin és ciklofoszfamid
CI = konfidencia intervallum; ER= ösztrogén receptor
PR = progesteron receptor
aER/PR-negatív, vagy Grade 3, vagy tumorméret >5 cm

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

DOCETAXEL KABI monoterápia

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkiláló anyagra nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő beteget vizsgáltak, akik 100 mg² m docetaxelt kaptak háromhetente egyszer.

Az alkiláló anyagra nem reagáló betegeknél a docetaxelt doxorubicinnal hasonlították össze (75 mg/m² háromhetenként). Anélkül, hogy befolyásolta volna a teljes túlélést (docetaxel 15 hónap, doxorubicin 14 hónap, $p = 0,38$) vagy a progresszióig eltelt időt (docetaxel 27 hét, doxorubicin 23 hét, $p = 0,54$), a docetaxel hatására nőtt a válaszarány (52% szemben a 37%-kal, $p = 0,01$), és csökkent a válasz kialakulásáig eltelt idő (12 hét szemben a 23 héttel, $p = 0,007$). Három docetaxellel kezelt beteg (2%) hagyta abba a kezelést folyadékretenció miatt, a doxorubicinnal kezelték közül 15 beteg (9%) szakította meg a kezelést kardiális toxicitás miatt (három esetben fatális pangásos szívelégtelenség következett be).

Antraciklinre nem reagáló betegeknél a docetaxelt mitomicin-C és vinblasztin kombinációjával hasonlították össze (12 mg/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 III. fázisú vizsgálat során a docetaxel biztonságossági profilja a II. fázisú vizsgálatok során észlelttel megegyezett (lásd 4.8 pont).

Egy nyílt, multicentrikus, randomizált III. fázisú vizsgálatban a docetaxel monoterápiát és a paklitaxel terápiát hasonlították össze előrehaladott 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 meghosszabbította a progresszióig eltelt középidőt (24,6 hét vs. 15,6 hét, $p < 0,01$), valamint a túlélés középidéjét (15,3 hónap vs. 12,7 hónap, $p = 0,03$).

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

DOCETAXEL KABI doxorubicinnal kombinációban

Egy nagy, randomizált, III. fázisú 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-idő 37,3 hét volt az AT-karon (95% CI: 33,4-42,1), és 31,9 hét az AC-karon (95% CI: 27,4-36,0).
- Az átlagos válaszarány szignifikánsan magasabb volt az AT-karon, mint az AC-karon, $p = 0,009$. Az átlagos válaszarány 59,3% volt az AT-karon (95% CI: 52,8 - 65,9), és 46,5% az AC-karon (95% CI: 39,8-53,2).

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

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

DOCETAXEL KABI 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 részében fluoreszcens in-situ hibridizációt végeztek (FISH). A vizsgálatban a betegek 87%-a bizonyult az IHC alapján 3+ betegségben szenvedőnek és a beválasztott betegek 95%-a volt IHC 3+ és/vagy FISH pozitív. A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összesítve:

Paraméter	Docetaxel és trasztuzumab 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 középidej (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

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

² A túlélés becsült középideje

DOCETAXEL KABI kapecitabinnal kombinációban

Egy multicentrikus, randomizált, kontrollós, III. fázisú klinikai vizsgálat adatai támasztják alá a docetaxel kapecitabinnal történő kombinált alkalmazását lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésében előzetes antraciklint tartalmazó citotoxikus kemoterápia sikertelenségét követően. Ebben a vizsgálatban 255 beteget randomizáltak véletlenszerűen a docetaxellel (75 mg/m² egyórás infúzióban háromhetente) 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 háromhetente). A túlélés a docetaxel + kapecitabin kombinációban jobb volt (p = 0,0126). A túlélés középideje 442 nap volt (docetaxel + kapecitabin) szemben a 352 nappal (csak docetaxel). Az átlagos objektív válaszány 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 középidej 186 nap (docetaxel + kapecitabin), illetve 128 nap volt (csak docetaxel).

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

Előzetes kemoterápiás kezelésben részesült betegek, sugárterápiával vagy anélkül

Egy III. fázisú vizsgálatban az előzetesen már kezelt betegeknél a progresszióig eltelt idő (12,3 hét vs. 7 hét) és a teljes túlélés jelentősen hosszabb volt a 75 mg/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 gyógyszerkészítmények használata (p = 0,06), valamint a sugárterápia (p < 0,01). Az általános válaszarány 6,8% volt az értékelhető betegeknél, a válasz átlagos időtartama 26,1 hét volt.

DOCETAXEL KABI platina származékokkal kombinációban előzetes kemoterápiában nem részesült betegeknél

Egy III. fázisú vizsgálatban 1218 olyan IIIB vagy IV stádiumú nem-kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő beteget vizsgáltak 70%-os, vagy annál nagyobb KPS-el, akik előzőleg nem kaptak kemoterápiás kezelést. A betegeket a következő csoportokba randomizálták: docetaxel (T) 75 mg/m² egyórás infúzióban, amit közvetlenül 75 mg/m² dózisú ciszplatinnal (Cis) követ 30-60 perces infúzióban háromhetenként; docetaxel (T) 75 mg/m² egyórás infúzióban karboplatinval kombinációban (AUC 6 mg/mlxmin) 30-60 perces infúzióban háromhetente (TCis) illetve vinorelbin (V) 25 mg/m² 610 perces infúzióban az 1., 8., 15. és 22. napon a ciklus első napján adott 100 mg/m² ciszplatinnal kombinációban 4 hetenként (VCis).

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

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

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

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

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

Prostata carcinoma

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma

A docetaxel prednizonnal vagy prednizolonnal való kombinációjának biztonságosságát és hatásosságát metastztatikus, kasztrációrezisztens prosztatarákban szenvedő betegek esetében randomizált multicentrikus fázis III vizsgálatban (TAX327) 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 végpontjait a kontroll karral szemben a következő táblázat foglalja össze:

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

[†]Réteges log rang-próba

*Statisztikai szignifikancia küszöb=0,0175

**PSA: Prostata specifikus antigén

Figyelembe véve azt a tényt, hogy a hetente adott docetaxel némileg jobb biztonságossági profilt mutatott, mint a háromhetente adott docetaxel, lehetséges, hogy bizonyos betegeknél ez előnyt jelentene a háromhetente adott docetaxelhez képest.

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

Metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinoma

STAMPEDE vizsgálat

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

Összesen 1776 férfit soroltak be az alábbi kezelési karokra:

- Szokásos kezelés + 75 mg/m² docetaxel, 3 hetenként, 6 cikluson keresztül alkalmazva
- Szokásos kezelés önmagában

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

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

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

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

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

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

^aA p-értéket a valószínűségi hányados teszt (likelihood ratio teszt) alapján számolták, a stratifikációs faktorokhoz igazították (kivéve centrumban és tervezett hormonkezelés esetén), és a vizsgálati időszak alapján stratifikálták

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

CHAARTED vizsgálat

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

- ADT + 75mg/m² docetaxel az ADT kezdetekor alkalmazva, 3 hetenként, 6 cikluson át
- ADT önmagában

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

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

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

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

^a Az eseményig eltelt idő változói: rétegzett log-rank próba.

Válaszarány változói: Fisher-féle egzakt próba

^{*} p-érték leíró céllal.

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

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

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

Gyomor adenocarcinoma

Egy multicentrikus, nyílt, 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 betegségekre 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 kockázatszkkenése 32,1% volt és összefüggött egy szignifikánsan hosszabb progresszióig eltelt idővel (p = 0,0201), a TCF kar javára. A teljes túlélés, a mortalitás kockázatának 22,7%-os csökkenésével együtt szintén szignifikánsan hosszabb volt (p = 0,0201), a TCF kar javára. A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összesítve.

A docetaxel hatásossága gyomor adenocarcinómában szenvedő betegek kezelésében

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 rétegezett 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, multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban (TAX323) a docetaxel indukciós kezelés hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták fej- és nyaki squamosus carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek esetén. Ebben a vizsgálatban 358 inoperábilis, lokálisan előrehaladott SCCHN-ben szenvedő, 0-ás vagy 1-es WHO performance statusú beteget randomizáltak a két kezelési kar egyikébe. A docetaxel karon szereplő betegek, 75 mg/m² docetaxel (T), majd 75 mg/m² ciszplatin (P), végül 750 mg/m² 5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót kaptak naponta, 5 napon keresztül. Ezt a kezelési sémát háromhetes ciklusokban 4 kezelési cikluson keresztül alkalmazták abban az esetben, ha 2 ciklust követően legalább csekély választ (a tumor kétdimenziós módszerrel vizsgált méretének $\geq 25\%$ -os csökkenése) tapasztaltak. A kemoterápiás kezelés befejezését követően minimum 4, maximum 7 héttel, azok a betegek, akiknek a betegsége nem haladt előre, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően (PF/RT) alkalmazott sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek. Az összehasonlító karon szereplő betegek 100 mg/m² ciszplatint (P) és 1000 mg/m² 5-fluorouracilt (F) kaptak naponta (PF) 5 napon keresztül. Ezt a kezelési sémát háromhetes ciklusokban 4 kezelési cikluson keresztül alkalmazták abban az esetben, ha 2 ciklust követően legalább csekély választ (a tumor kétdimenziós módszerrel vizsgált méretének $\geq 25\%$ -os csökkenése) tapasztaltak. A kemoterápiás kezelés befejezését követően minimum 4, maximum 7 héttel, azok a betegek, akiknek a betegsége nem fejlődött tovább, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően alkalmazott (PF/RT) sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek. A locoregionalis besugárzást vagy hagyományos dózissal (1,8 Gy 2,0 Gy napi egyszer 5 napon keresztül, 66-70 Gy teljes adag eléréséig) vagy gyorsított/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 összefoglalva.

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

Végpont	Docetaxel+Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
A progressziómentes túlélés középideje (hónap) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Korrigált relatív házár (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 házár (95% CI) **p-érték	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	

Legjobb összesített válasz a kemoterápiára (%) (95% CI) ***p-érték	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
A legjobb összesített válasz a vizsgálati kezelésre [kemoterápia ± sugárterápia] (%) (95% CI) ***p-érték	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
A válasz középideje a kemoterápia ± sugárterápiára (hónap) (95% CI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Relatív kockázati arány (95% CI) **p-érték	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Egynél kisebb relatív kockázati arány a docetaxel + ciszplatín + 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 haszon paraméterek

A performance status skála szerint, - melyet a fej- és nyak alskálájára alkalmaztak annak megállapítására, hogy milyen a beszéd érthetősége, étkezés nyilvános helyen, szokványos táplálkozás lehetősége, - 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 státuszú beteget randomizáltak a két kezelési kar egyikébe. A vizsgálati betegpopuláció olyan betegekből állt, akik technikailag nem reszekábilis daganatos betegségben szenvedtek, sebészetileg kis valószínűséggel voltak gyógyíthatók, és akiknél célként szerepelt a szerv megőrzése. A biztonságosság és a hatásosság értékelése kizárólag a túlélési végpontok alapján történt és a szerv megőrzésének sikerességét formálisan nem értékelték. A docetaxel karon 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 óras intravénás infúzió formájában, maximum 7 adag eléréséig. A besugárzást nagy energiájú készülékkel, napi egyszeri frakcionálással biztosították (2 Gy naponta egyszer, hetente 5 napon keresztül, hét hétig, 70-72 Gy teljes adag eléréséig). Bármikor mérlegelhető a CRT-kezelést követően a betegség elsődleges előfordulási helyén és/vagy nyakon történő sebészeti beavatkozás. Minden docetaxel karon szereplő beteg profilaktikus antibiotikum kezelésben részesült. A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontjaként a teljes túlélés (OS), a mortalitás kockázatának 30%-os csökkenésével (relatív hazard (HR) = 0,70, 95% konfidencia intervallum (CI) = 0,54 – 0,90), szignifikánsan hosszabb volt (log rang-próba, $p = 0,0058$) a docetaxelt tartalmazó kezelési séma esetén a PF karral összehasonlítva (túlélés középideje: 70,6 vs 30,1 hónap), egy átlagos 41,9 hónapos követési időszak alatt. 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 = 225	Cis+5-FU n = 246
A teljes túlélés középideje (hónap): (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	
A PFS középideje (hónap): (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Relatív hazard: (95% CI) **p-érték	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
A legjobb összesített válasz a kemoterápiára (CR+PR) (%): (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p-érték	0,070	
A legjobb összesített válasz (CR + PR) a vizsgálati kezelésre [kemoterápia ± kemo- radioterápia] (%): (95%CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-érték	0,209	

Egynél kisebb relatív kockázati arány a docetaxel + ciszplatin + fluorouracil kombinációjának kedvez.

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

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 (terminális) fázisra pedig 11,1 és 17,5 óra közötti felezési idővel, 24 órán belüli mintavétel esetében. Egy további vizsgálatban, amelyben a docetaxel farmakokinetikáját értékelték a betegeknél, hasonló (75–100 mg/m²) dózisok, de hosszabb (22 napos) időintervallum esetén, hosszabb, 91–120 óra közötti, átlagos terminális eliminációs felezési időt találtak. 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 plazmacsúcs szintet kaptak, a megfelelő AUC pedig 4,6 óra·µg/ml volt. A teljes test clearance középértéke 21 l/h/m², a dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogat 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 ¹⁴C-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 gyógyszernek 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.

Károsodott májműködés

Kis számú beteg (n = 23) esetében, akik enyhe, illetve közepes fokú májkárosodásban szenvedtek (ALAT, ASAT ≥ 1,5x és az alkalikus foszfatáz ≥ 2,5x 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.

Capecitabin

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

Ciszpaltin

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

Ciszpaltin és 5-fluoruracil

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

Prednizon és dexametazon

A prednizon 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 teszt során, egérben genotoxikusnak bizonyult, aneugén mechanizmuson keresztül. 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 docetaxel patkányokban és nyulakban embriotoxikusnak és foetotoxikusnak bizonyult. 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

Vízmentes etanol

Vízmentes citromsav (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

2 év

Az injekciós üveg felnyitása után

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

Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően

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

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

Az ajánlás szerint elkészített infúziós oldat felhasználás közbeni fizikai és kémiai stabilitása nem PVC zsákban, 2-8 °C-on tárolva legfeljebb 48 órán keresztül bizonyított.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1 ml koncentrátumot tartalmazó 6 ml-es átlátszó, színtelen, I. típusú injekciós üveg fluotec bevonatú gumidugóval, alumínium kupakkal és zöld lepattintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 db injekciós üveget tartalmaz

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

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

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

Az intravénás alkalmazás előkészítése

Az infúziós oldat elkészítése

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

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

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

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

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

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

Amennyiben 190 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, alkalmazzon nagyobb infúziós térfogatot annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne haladja meg.

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

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

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

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/770/005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. május 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. február 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum milliliterenként 20 mg vízmentes docetaxelt tartalmaz.

80 mg docetaxel 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

Ismert hatású segédanyag:

A koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg 2 ml vízmentes etanolt tartalmaz (1,58 g).

520 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A koncentrátum egy tiszta, színtelen vagy halványsárga színű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőcarcinoma

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

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

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

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

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

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

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

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

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

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

Prostatacarcinoma

A DOCETAXEL KABI prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban metasztatikus, kasztrációrezisztens prostata carcinoma kezelésére javallt.

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

Gyomor adenocarcinoma

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

Fej- és nyaki carcinoma

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Emlő-, nem-kissejtes tüdő-, gyomor- valamint fej- és nyaki carcinoma esetén, ha nem ellenjavallt, 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).

Metasztatikus, kasztrációrezisztens 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).

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

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

A docetaxelt egy órás infúzióban kell beadni háromhetente.

Emlőcarcinoma

Az operábilis, nyirokcsomó-pozitív és nyirokcsomó-negatív emlőcarcinoma adjuváns kezelése esetén a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m², amit 1 órával az 50 mg/m² adagban alkalmazott doxorubicin és az 500 mg/m² 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 soron következő docetaxel adagokat közvetlenül a trasztuzumab infúzió befejezése után adták be, amennyiben az előző trasztuzumab adag jól tolerálható volt. A trasztuzumab adagjával és alkalmazásával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

Kapecitabinnal kombinációban a docetaxel ajánlott adagja 75 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 dózisának testfelszínnek megfelelő kiszámítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

Nem kissejtes tüdőcarcinoma elsővonalbeli kezelésére a kombinációs terápia ajánlott adagja 75 mg/m^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

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prostatacarcinoma

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

Metasztatikus, hormonszenzitív prostatacarcinoma

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

Gyomor adenocarcinoma

A docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^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 $5\text{-fluorouracil } 750 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ folyamatos infúziója következik 5 napon keresztül. Ez a kezelési séma 4 cikluson keresztül háromhetente ismétlődő. A kemoterápiás kezelést követően a betegeknek sugárkezelésben kell részesülniük.
- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)
A lokálisan előrehaladott (technikailag nem reszekábilis, sebészetileg kis valószínűséggel gyógyítható és szervmegőrző célú) fej- és nyaki squamosus sejtes carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek indukciós kezelésében, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2 egyórás

intravénás infúzióban az első napon, melyet 100 mg/m² ciszplatin 30 perces – háromórás intravénás infúziója követ, végül naponta 1000 mg/m² 5-fluorouracil követi, folyamatos infúzióban az 1.-től a 4. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismételjük, 3 kezelési cikluson keresztül. A kemoterápiát követően, a betegeket sugárkezeléssel kombinált kemoterápiában kell részesíteni.

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

Az adag módosítása kezelés közben

Általánosságban

A docetaxelt akkor lehet alkalmazni, amikor a neutrophil granulocyták száma legalább 1500 sejt/mm³. Azoknál a betegeknél, akiknél a docetaxel-kezelés alatt lázas neutropenia, több mint egy hétig 500 sejt/mm³ alatti neutrophil granulocytaszám, súlyos vagy kumulatív bőrelváltozás, illetve súlyos perifériás neuropathia jelentkezik, a docetaxel adagját 100 mg/m²-ről 75 mg/m²-re és/vagy 75 mg/m²-ről 60 mg/m²-re kell csökkenteni. Amennyiben 60 mg/m² 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/m²-re kell csökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 3-as vagy 4-es fokozatú stomatitisben szenvedő betegek adagját 60 mg/m²-re kell csökkenteni.

Ciszplatinnal kombinációban

Azoknál a betegeknél, akik kezdetben 75 mg/m² docetaxelt kaptak ciszplatinnal kombinációban és akiknek a minimális thrombocytaszám 25 000 sejt/mm³ 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/m²-re kell csökkenteni. A ciszplatin dózisának módosítására vonatkozóan lásd a megfelelő alkalmazási előírást.

Kapecitabin kombináció esetén

- A kapecitabin adagolásának módosítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.
- Amennyiben először lép fel 2-es fokozatú toxicitás, ami a következő docetaxel/kapecitabin--kezelés megkezdésekor is fennáll, akkor a kezelést a toxicitás 0-1-es fokozatúvá mérséklődéséig el kell halasztani, majd az eredeti adag 100%-ával folytatható a kezelés.
- Amennyiben a ciklus során másodszor lép fel 2-es fokozatú toxicitás, illetve először lép fel 3-as fokozatú toxicitás, akkor a kezelést a toxicitás 0-1-es fokozatúvá mérséklődéséig el kell halasztani, majd a továbbiakban a docetaxel-kezelést 55 mg/m²-es dózissal kell folytatni.
- Bármely további toxicitás fellépésekor, illetve 4-es fokozatú toxicitás esetén a docetaxel adagolását abba kell hagyni.

A trasztuzumab adagjának módosításával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

Ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban

Amennyiben a G-CSF adása ellenére lázas neutropeniás esemény, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés fordul elő, a docetaxel adagját 75-ről 60 mg/m²-re kell csökkenteni. Amennyiben egymást követő szövődményes neutropeniás események fordulnak elő, a docetaxel adagját 60-ról 45 mg/m²-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.

A javasolt adag módosítása toxicitás esetén, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal (5-FU) kombinációban történő docetaxellel kezelt betegeknél:

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

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

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

Speciális betegcsoportok:

Májkárosodásban szenvedő betegek

A 100 mg/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 a 1,5-szerese fölé emelkedett, és az alkalikus foszfatázszint pedig 2,5-szer magasabb a normálérték felső határánál, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/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 foszfatáz szint 6-szor nagyobb a normálérték felső határánál, nem javasolt az adag csökkentése – esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

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

Gyermekek

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

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

Idősek

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

Az alkalmazás módja

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

4.3 Ellenjavallatok

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

1500 sejt/mm³-nél alacsonyabb kiindulási neutrophil granulocytaszámmal rendelkező betegek.

Súlyosan károsodott májműködésű betegek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

Hematológia

A docetaxel leggyakoribb mellékhatása a neutropenia. A neutrophil granulocytaszám átlagosan a 7. napon éri el a mélypontot, de ez az időszak rövidebb is lehet az erőteljesen előkezelt betegek esetén. A docetaxel terápiában részesülő valamennyi betegnél gyakran kell a vérképet ellenőrizni. A betegek docetaxel-kezelését akkor lehet újból elkezdni, ha a neutrophil granulocytaszám legalább az 1500 sejt/mm³-es szintre visszatér (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 szövődmenyes 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 szövődmenyes neutropenia (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés) kockázatának csökkentése érdekében mérlegelni kell a primer G-CSF profilaxist azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinómájuk miatt TAC adjuváns kezelésben részesülnek. A TAC terápiában részesülő betegeket gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Gastrointestinalis reakciók

Óvatosság ajánlott a neutropeniás betegeknél, különösen a gastrointestinalis komplikációk kialakulása szempontjából veszélyeztetetteknél. Bár az esetek többsége a docetaxelt tartalmazó kezelési séma első

vagy második ciklusa során fordult elő, az enterocolitis bármikor kialakulhat, és akár már a betegség kezdetének első napján halálhoz vezethet. A betegeknek gondosan figyelni kell a súlyos gastrointestinalis toxicitás korai tüneteit (lásd 4.2, 4.4 pont Hematológia, és 4.8 pont).

Túlérzékenységi reakciók

A betegeket – különösen az első és a második infúzió alatt – a túlérzékenységi reakciók miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani. A docetaxel infúzió megkezdése után néhány percen belül túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, ezért a vérnyomásesés és a hörgőgörcs kezelésére szolgáló felszerelésnek elérhetőnek kell lennie. Túlérzékenységi reakciók bekövetkezésekor a kisebb elváltozások, mint a kipirulás vagy a helyi bőrreakciók, nem igénylik a kezelés megszakítását. A súlyos reakciók azonban – amilyen a súlyos vérnyomásesés, a hörgőgörcs vagy a generalizált kiütés, illetve erythema – azonnal szükségessé teszik a docetaxel-kezelés abbahagyását és a megfelelő kezelés alkalmazását. Azok a betegek, akikben súlyos túlérzékenységi reakció alakult ki, nem kaphatnak ismételt docetaxel kezelést. Azoknál a betegeknek, akiknél korábban paklitaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakció alakult ki, nagyobb a kockázata a docetaxel-kezelés során kialakuló túlérzékenységek, beleértve a súlyos túlérzékenységi reakciókat is. Ezeket a betegeket gondosan ellenőrizni kell a docetaxel-kezelés kezdeti időszakában.

Bőrreakciók

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

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

Folyadékretenció

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

Légzőrendszeri zavarok

Akut respiratórikus distressz szindrómát, interstitialis pneumóniát/pneumonitist, interstitialis tüdőbetegséget, pulmonalis fibrosist és légzési elégtelenséget jelentettek, melyek halálos kimenetelűek is lehetnek. Radiációs pneumonitis eseteit jelentették egyidejűleg sugárkezelésben is részesülő betegeknek.

Amennyiben új, vagy romló pulmonalis 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/m² docetaxel monoterápiában részesülő betegekben, 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 szepszis és gastrointestinalis vérzés, továbbá a lázas neutropenia, fertőzések, thrombocytopenia, stomatitis és asthenia kialakulásának a kockázata. Ezért azoknál a betegeknek, akiknél a májfunkciós próbák emelkedett értékeket mutattak, a javasolt docetaxel adag 75 mg/m² és meg kell határozni a májfunkciós próbák értékeit az induláskor és minden egyes kezelési ciklus előtt (lásd 4.2 pont.).

Azon betegek számára, akiknél a szérumbilirubinszint meghaladja a normálérték felső határát, és/vagy az 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 normálérték felső határának 2,5-szeresénél magasabb alkalikus foszfatáz szinttel és a normálérték felső határát meghaladó bilirubinszinttel. Ezeknél a betegeknél nem javasolható az adag csökkentése, esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek

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

Idegrendszer

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

Kardiotoxicitás

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

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

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

Szembetegségek

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

Második elsődleges rosszindulatú daganatok

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

Tumorlízis-szindróma

Tumorlízis-szindrómát jelentettek a docetaxel-kezeléssel kapcsolatban az első és a második ciklust követően (lásd 4.8 pont). Szorosan ellenőrizni kell azokat a betegeket, akiknél fennáll a tumorlízis-szindróma kockázata (pl. vesekárosodás, hyperuricaemia, kiterjedt daganat, gyors progresszió). A kezelés megkezdése előtt ajánlott a dehidráció korrekciója és a magas húgysavszint kezelése.

Egyéb

A fogamzóképes nőknek a docetaxel kezelés alatt és annak befejezése után még 2 hónapig gondoskodniuk kell a fogamzásgátlásról. A férfiaknak pedig a docetaxel kezelés alatt és annak befejezése után még 4 hónapig kell gondoskodniuk a fogamzásgátlásról (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 érzékenység, láz, ill. hasmenés súlyos gyomor-bélrendszeri toxicitás előjele lehet, melyet haladéktalanul ki kell vizsgálni és kezelni kell.

Pangásos szívelégtelenség

A kezelés alatt és a követési periódusban is szükséges a pangásos szívelégtelenség tüneteinek monitorozása. Kimutatták, hogy a TAC protokoll szerint kezelt nyirokcsomó pozitív emlőkarcinómában szenvedő betegeknél a pangásos szívelégtelenség kockázata a kezelést követő első évben magasabb (lásd 4.8 és 5.1 pont).

4 vagy több pozitív nyirokcsomó

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

Idősek

Óvatosság szükséges emlőcarcinoma adjuváns kezelésekor

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

Óvatosság kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma adjuváns kezelésekor

Egy háromhetente docetaxel-kezelésben részesülő, 333 beteggel folytatott prosztata 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.

Óvatosság hormonszenzitív prosztatacarcinoma kezelésekor

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

Óvatosság gyomor adenocarcinoma kezelésekor

A gyomorrák vizsgálata során, 300 ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinált docetaxellel kezelt beteg közül (221 beteg a 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 idősekben a fiatalabb betegekkel összehasonlítva nagyobb volt a súlyos nemkívánatos események előfordulása. A következő nemkívánatos események (minden fokozat): letargia, stomatitis, neutropeniás fertőzés előfordulási aránya $\geq 10\%$ volt a 65 éves vagy idősebb betegeknél a fiatalabb betegekkel összehasonlítva.

TCF-fel kezelt időseket szigorúan ellenőrizni kell.

Segédanyagok

Etanol

Ez a készítmény 1,58 g alkoholt (etanolt) tartalmaz 4 milliliterenként, amely egyenértékű 39,5 m/V% alkohollal. A készítmény 9 ml-ében található alkoholmennyiség 88,9 ml sörnek vagy 35,6 ml bornak felel meg.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.

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

Mivel a készítményt általában lassan, több, mint 1 órán keresztül adják be, az alkohol hatása kevésbé jelentkezik.

Poliszorbát 80

Ez a gyógyszer 520 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként.

Felnőttek esetében az esetjelentések szerint a hepatotoxicitás jelei (emelkedett májenzimszintek) 35–40 mg/ttkg kumulatív napi dózisonál jelentkeznek.

Újszülötteknél 80 mg/ttkg/nap feletti poliszorbát-dózisok súlyos (halálos kimenetelű) hepatotoxicitást okoztak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

A készítmény együttes alkalmazása propilénglikol- vagy etanoltartalmú egyéb gyógyszerekkel az etanol akkumulációjához vezethet és mellékhatásokat okozhat, különösen kisgyermekeknél, alacsony vagy éretlen metabolizációs kapacitás esetén.

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

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

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

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

A docetaxel, a doxorubicin és a ciklofoszfamid farmakokinetikáját együttes alkalmazásuk nem befolyásolta. Az egyetlen 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

Fogamzóképes nők/ Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A docetaxel-kezelést kapó férfiak és fogamzóképes nők figyelmét fel kell hívni arra, hogy kerüljék el a gyermeknemzést illetve a teherbeesést, valamint hogy azonnal tájékoztassák a kezelőorvost, ha ez mégis bekövetkezik.

A docetaxel genotoxikus kockázata miatt (lásd 5.3 pont), a fogamzóképes nőknek a docetaxel-kezelés alatt és annak befejezése után még 2 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. A férfiaknak pedig a docetaxel-kezelés alatt és annak befejezése után még 4 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

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 indokolt.

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.

Termékenység

Állatkísérletek azt mutatták, hogy a docetaxelnek genotoxikus hatása van és befolyásolhatja a férfi nemzőképességet (lásd 5.3 pont). Ezért a docetaxel kezelésben részesülő férfiaknak tanácsot kell kérniük a kezelést megelőzően a spermiumok konzerválására vonatkozóan.

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Lehetséges vagy valószínű docetaxel alkalmazással 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 (TAX327), prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 1276 (744 a TAX 316 vizsgálatban és 532 a GEICAM 9805 vizsgálatban), doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 300, gyomor adenocarcinómában szenvedő (fázis III vizsgálatban 221 beteg és fázis II vizsgálatban 79 beteg) ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 174 és 251, fej- és nyaki carcinómában szenvedő, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 545 (STAMPEDE vizsgálat), prednizonnal vagy prednizolonnal, és ADT-vel kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.

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

A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból 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 nemkívánatos események súlyossága fokozódhat, ha a docetaxelt más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

Trasztuzumabbal történő kombinációra vonatkozóan, a $\geq 10\%$ -ban előforduló nemkívánatos események (minden súlyossági fokban) vannak feltüntetve. Összehasonlítva a trasztuzumabbal kombinált kezelési karral a docetaxel monoterápiás kezelési karral, emelkedett a súlyos

nemkívántos események (40% ill. 31%) valamint a 4-es fokozatú (34% ill. 23%) nemkívántos események előfordulási gyakorisága.

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

Az alábbi nemkívánatos gyógyszerhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

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

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Túlérzékenységi reakciók általában percekkel a docetaxel infúzió megkezdését követően fordultak elő, melyek súlyossága általában enyhe vagy közepes fokú volt. A leggyakrabban tapasztalt tünetek a következők voltak: kipirulás, kiütések viszketéssel vagy anélkül, mellkasi nyomásérzés, hátfájás, nehézlégzés, valamint láz vagy hidegrázás. A súlyos reakciókat vérnyomáscsökkenés 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 jellemzi.

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 pleurális vagy perikardiális folyadékgyülem, ascites és testtömeg-gyarapodás – jelentettek. A perifériás oedema rendszerint az alsó végtagokon kezdődik, és 3 kilogrammos vagy azt meghaladó súlygyarapodás után válhat generalizálttá. A folyadékretenció az előfordulás és a súlyosság szempontjából kumulatív (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában DOCETAXEL KABI 100 mg/m² 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, melyek 1,7%-a halálos kimenetelű volt)	G4 neutropeniával összefüggő fertőzés (G3/4: 4,6%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 76,4%); Anaemia (G3/4: 8,9%); Lázas 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%); Körömrendellenességek (súlyos: 2,6%)		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (súlyos: 1,4%)	Arthralgia	

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

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában DOCETAXEL KABI 100 mg/m² monoterápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: vérzéses epizódok 3/4 fokozatú thrombocytopenia-val

Idegrendszeri betegségek és tünetek

100 mg/m² docetaxel-kezelést követően a neurotoxikus mellékhatások a betegek 35,3%-ában reverzibilisek voltak. Az események 3 hónapon belül spontán reverzibilisek voltak.

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A kezelés abbahagyásáig adott kumulatív dózis 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 DOCETAXEL KABI 75 mg/m² 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	

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
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 bilirubinszint emelkedése a vérben (<2%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában doxorubicinnel kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI 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

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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	A beadást követő helyi reakciók	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 bilirubinszint emelkedése a vérben (<2,5%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése a vérben (<2,5%)	G3/4 AST-szint emelkedése (<1%); G3/4 ALT-szint emelkedése (<1%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem-kissejtes tüdőcarcinomában ciszplatinnal kombinált 75 mg/m² dózisu DOCETAXEL KABI terápia esetén

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

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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; Körömrendellenességek (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%)	A beadást követő helyi reakciók; Fájdalom	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 bilirubinszint emelkedése a vérben (2,1%); G3/4 ALT-szint emelkedése (1,3%)	G3/4 AST-szint emelkedése (0,5%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése a vérben (0,3%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában trastuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI 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 szepszis	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Paraesthesia; fejfájás; ízérzés zavara; Hypoaesthesia	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés; kötőhártyagyulladás	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek	Lymphoedema	

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
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 oedema; pyrexia; kimerültség; nyálkahártya gyulladás; fájdalom; influenzaszerű tünetek; mellkasi fájdalom; hidegrázás	Letargia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlygyarapodás	

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinómában trastuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI terápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: 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 trastuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknél (23% a docetaxel önmagában történő alkalmazásakor észlelt 17%-kal szemben).

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

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

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Oralis candidiasis (G3/4: <1%)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 63%); Anaemia (G3/4: 10%)	Thrombocytopenia (G3/4: 3%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 1%); Csökkent étvágy	Dehidráció (G3/4: 2%)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Ízérzés zavara (G3/4: <1%); Paresthesia (G3/4: <1%)	Szédülés; Fejfájás (G3/4: <1%); Perifériás neuropathia

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Pharyngolaryngealis fájdalom (G3/4: 2%)	Dyspnoe (G3/4: 1%); Köhögés (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4: <1%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis (G3/4: 18%); Hasmenés (G3/4: 14%); Hányinger (G3/4: 6%); Hányás (G3/4: 4%); Székrekedés (G3/4: 1%); Hasi fájdalom (G3/4: 2%); Dyspepsia	Felháti 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%) Körömszínváltozás; 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 oedema (G3/4: 1%)	Letargia; Fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Súlycsökkenés; G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (9%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinomában prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált 75 mg/m² dóziséis DOCETAXEL KABI terápia esetén

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzés (G3/4: 3,3%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 32%); Anaemia (G3/4: 4,9%)	Thrombocytopenia (G3/4: 0,6%); Lázás neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%) Ízérzés zavara (G3/4: <0%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés (G3/4: 0,6%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Csökkent 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%)

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása magas kockázatú, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus hormonszenzitív prosztatacarcinomában prednizzonnal vagy prednizolonnal és ADT-vel kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI terápia esetén (STAMPEDE vizsgálat)

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

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

^a GETUG AFU15 vizsgálatból

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI 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	Fertőzések (G3/4: 2,4%) Neutropeniás fertőzések (G3/4: 2,6%)		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Thrombocytopenia (G3/4: 1,6%) Lázás neutropenia (G3/4: NA)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Ízérzés zavara (G3/4: 0,6%); Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: <0,1%);	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%)	Ájulás (G3/4: 0%); Neurotoxicitás (G3/4: 0%); Aluszékonyság (G3/4: 0%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Kötőhártyagyulladás (G3/4: <0,1%)	Fokozott könnytermelés (G3/4: <0,1%)	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,2%)	
Érbetegségek és tünetek	Hőhullámok (G3/4: 0,5%)	Hypotonia (G3/4: 0%) Phlebitis (G3/4: 0%)	Lymphoedema (G3/4: 0%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés (G3/4: 0%)	

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 5,0%); Stomatitis (G3/4: 6%); 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%); Körömrendellenességek (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	Amenorrhea (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 és egyéb vizsgálatok eredményei		Súlygyarapodás (G3/4: 0%); Súlycsökkenés (G3/4: 0,2%)	

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinómában doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m² dózisu DOCETAXEL KABI adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX 316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

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

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

A GEICAM 9805 vizsgálatban a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) és a FAC-karon is 3 betegnél (0,6 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség a követési időszak alatt. A követési periódus végén (tényleges követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon egy betegnél sem állt fenn pangásos szívelégtelenség és

egy beteg meghalt dilatatív cardiomyopathia miatt a TAC-karon, illetve a FAC-karon 1 betegnél (0,2%) észleltek pangásos szívelégtelenséget.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

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

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

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

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

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

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

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

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

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

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

Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma

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

MedDRA – szervrendszer- adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Neutropeniás fertőzés; Fertőzés (G3/4: 11,7%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Thrombocytopenia (G3/4: 8,8%); 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%);	Székrekedés (G3/4: 1,0%); Emésztőrendszeri fájdalom (G3/4: 1,0%);

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
	Hányás (G3/4: 14,3%)	Oesophagitis/dysphagia/odynophagia (G3/4: 0,7%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4,0%)	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%); Láz (G3/4: 2,3%); Folyadékretenció (súlyos/életveszélyes: 1%)	

Lehetséges mellékhatások gyomor adenocarcinómában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI 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 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI terápia esetén

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 6,3%) Neutropeniás fertőzések		
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	

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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%)	Viszkető bőrkiütés; Száras 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		Súlygyarapodás	

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzések (G3/4: 3,6%)	Neutropeniás fertőzés	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Daganatos fájdalom (G3/4: 1,2%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anaemia (G3/4: 12,4%); Thrombocytopenia (G3/4: 4,0%); Lázos neutropenia		
Immunrendszeri			Túlérzékenység

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
betegségek és tünetek			
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%); Hasi 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 bőrkiütés	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 és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlycsökkenés		Súlygyarapodás

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

Jóindulatú, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)
Második elsődleges rosszindulatú daganatok (gyakoriság: nem ismert), köztük non-Hodgkin lymphoma jelentkezését figyelték meg, ha a docetaxelt ismerten második elsődleges rosszindulatú daganat jelentkezésével összefüggő daganatellenes szerrel kombinációban alkalmazták. Akut

myeloid leukaemia és myelodysplasiás szindróma jelentkezését figyelték meg (gyakoriság: nem ismert) pivotális vizsgálatokban, emlőkarcinómában alkalmazott TAC protokoll esetén.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Csontvelőszuppresszió és más hematológiai mellékhatásokat jelentettek.

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

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Beszámoltak anaphylaxiás sokk egyes, néha fatális kimenetelű eseteiről.

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

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nagyon ritka esetben, jellegzetesen a gyógyszer infúziós beadása alatt és az allergiás reakciókkal összefüggésben fellépő átmeneti látászavarokat (villanások, fényfelvillanások, látótérkiesés) jelentettek. Ezek a panaszok az infúzió befejezése után reverzibilisek voltak.

Ritkán jelentettek fokozott könnyezést conjunctivitisszel együtt vagy anélkül, valamint fokozott könnyezéssel járó könnycsatorna elzáródást. Docetaxellel kezelt betegeknél cystoid macula oedema (CMO) eseteit jelentették.

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Beszámoltak ototoxicitás, hallásvihar és/vagy halláscsökkenés ritka eseteiről.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Myocardialis infarctus ritka eseteit jelentették.

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

Érbetegségek és tünetek

Ritkán vénás tromboembóliás esetek előfordulásáról számoltak be.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

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

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

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

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

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Lupus erythematosus bőr manifesztációja, hólyagos bőrkiütések, mint erythema multiforme, és bőrt érintő súlyos mellékhatások, köztük Stevens-Johnson-szindróma (SJS), toxikus epidermális nekrolízis

(TEN), és akut generalizált exantematózus pustulózis (AGEP) fordultak elő docetaxel alkalmazása során.

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

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A korábban besugárzott területeken ritkán jelentkezhet postirradiációs elváltozás.

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

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

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Az elektrolit-háztartás egyensúlyzavarának eseteiről számoltak be. Főként kiszáradáshoz, hányáshoz és tüdőgyulladáshoz társult hyponatraemia eseteit jelentették. Hypokalaemiát, hypomagnesaemiát és hypocalcaemiát figyeltek meg, általában emésztőrendszeri zavarok kapcsán, és főképp hasmenés esetén. Potenciálisan halálos kimenetelű tumorlízis-szindrómát jelentettek (gyakoriság nem ismert).

A csont és izomrendszer betegségei és tünetei

Myositist jelentettek a docetaxel-kezelés során (gyakoriság nem ismert).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, növényi alkaloidok és egyéb természetes készítmények, taxánok, ATC kód: L01CD 02

Hatásmechanizmus

A docetaxel daganatellenes szer. Hatását azáltal fejti 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.

Farmakodinámiai 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

DOCETAXEL KABI doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinációban: adjuváns terápia

Operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinomás betegek (TAX 316)

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a docetaxel adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinómában és KPS (Karnofsky Performance Scale Index) $\geq 80\%$ esetén, 18-70 év közötti betegeknél. A pozitív nyirokcsomók száma (1-3,4+) alapján történő besorolást követően 1491 beteg került randomizálásra. Az egyik csoport 50 mg/m² doxorubicin és 500 mg/m² ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m² docetaxelt (TAC kar), míg a másik csoport 50 mg/m² doxorubicin adását követően 500 mg/m² fluorouracilt és 500 mg/m² ciklofoszfamidot kapott (FAC kar). Mindkét kezelési sémát háromhetente egy alkalommal alkalmazták, 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 (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy infekció) lépett fel. A TAC karra került betegek antibiotikum profilaxisként napi kétszer 500 mg ciprofloxacint kaptak szájon át, 10 napon át minden ciklus 5. napjától kezdődően, vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén és/vagy progeszteron receptor-pozitív betegek mindkét vizsgálati csoportban napi 20 mg tamoxifent kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 69%-ánál, ill. a FAC-kezelést kapók 72%-ánál a helyi irányelveknek megfelelően adjuváns sugárkezelést írtak elő a részvevő intézményekben. Két interim és egy végső elemzést végeztek. Az első interim elemzést 3 évvel azutánra tervezték, hogy a betegek fele beválasztása került. A második interim elemzést 400 DFS esemény regisztrálása után végezték, mely 55 hónapos követésnek felel meg. A végső elemzésre azután került sor, miután minden beteg elérte a 10 éves követési periódust (kivéve akiknél DFS eseményt jelentettek vagy idő előtt elveszték az utánkövetési időszak során). Az elsődleges hatásossági végpont a betegségmentes túlélés (DFS), míg a másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt.

Végső elemzést végeztek 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 betegeknél 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:

Beteg alcsoportok	Betegek száma	Betegségmentes túlélés			Teljes túlélés		
		Relatív hazard *	95% CI	p=	Relatív hazard *	95% CI	p=
Poz. 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 hazard a TAC-kezelés hosszabb betegségmentes túléléssel és a teljes túléléssel kapcsolatos összefüggésére utal a FAC-kezeléssel összehasonlítva

Operábilis, nyirokcsomó-negatív, emlőcarcinómában szenvedő, kemoterápiára alkalmasnak tartott betegek (GEICAM 9805)

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a DOCETAXEL KABI adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinómában olyan betegek esetén, akik alkalmasak a kemoterápiára. Ezerhatvan, olyan beteget randomizáltak 50 mg/m² doxorubicin és 500 mg/m² ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m² DOCETAXEL KABI (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 emlőcarcinómában szenvednek, és akiknél az 1998-as St. Gallen kritériumok szerint (tumor méret >2 cm és/vagy negatív ER és PR és/vagy magas szövettani/nuclear grade (grade 2-3) és/vagy <35 év) magas a relapszus kockázata. Mindkét kezelés háromhetente egy alkalommal történt, 6 cikluson keresztül. A DOCETAXEL KABI 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 TAC-kezelésben részesülő betegek 57,3%-ánál, ill. a FAC-kezelésben részesülők 51,2%-ánál a részvevő intézmények helyi irányelveinek megfelelően adjuváns sugárkezelést alkalmaztak.

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

A medián követési periódus 77. hónapjában a TAC-karon szignifikánsan hosszabb betegségmentes túlélés volt kimutatható, mint a FAC-karon. A TAC-kezelésben részesülő betegeknél 32%-kal csökkent a visszaesés kockázata a FAC-kezelésben részesülőkhöz képest (relatív hazard = 0,68, 95%-os CI (0,49-0,93), p = 0,01). A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél 16,5%-kal csökkent a relapszus kockázata a FAC-kezelésben részesülőkhöz képest (relatív hazard = 0,84, 95%-os CI (0,65-1,08), p = 0,1646). A DFS adatok statisztikailag nem voltak szignifikánsak, de a tendencia még mindig a TAC-kezelés javára volt pozitív.

A medián követési periódus 77. hónapjában a teljes túlélés szignifikánsan magasabb volt a TAC-karon, a halálozási kockázatnak a FAC-karon észlelthez viszonyított 24%-os csökkenésével

(relatív hazard = 0,76; 95%-os CI (0,46-1,26), p = 0,29). Mindazonáltal a teljes túlélés eloszlása nem különbözött szignifikánsan a két csoportban. A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknek 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 haszon/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% CI
Összesen	539	0,68	0,49-0,93
Életkor szerinti 1. kategória			
<50 év	260	0,67	0,43-1,05
≥50 év	279	0,67	0,43-1,05
Életkor szerinti 2. 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
Szöveti 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 összefüggésére utal a FAC kezeléssel összehasonlítva.

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

	TAC	FAC	Relatív hazard (TAC/FAC)	
Alcsoportok	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p-érték
Megfelelnek a kemoterápia relatív indikációinak ^a				
Nem	18/214	26/227	0,796 (0,434-1,459)	0,4593

	(8,4%)	(11,5%)		
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 tumorméret >5 cm

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

DOCETAXEL KABI monoterápia

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkiláló anyagra nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő beteget vizsgáltak, akik 100 mg² m docetaxelt kaptak háromhetente egyszer.

Az alkiláló anyagra nem reagáló betegeknél a docetaxelt doxorubicinnal hasonlították össze (75 mg/m² háromhetenként). Anélkül, hogy befolyásolta volna a teljes túlélést (docetaxel 15 hónap, doxorubicin 14 hónap, p = 0,38) vagy a progresszióig eltelt időt (docetaxel 27 hét, doxorubicin 23 hét, p = 0,54), a docetaxel hatására nőtt a válaszarány (52% szemben a 37%-kal, p = 0,01), és csökkent a válasz kialakulásáig eltelt idő (12 hét szemben a 23 héttel, p = 0,007). Három docetaxellel kezelt beteg (2%) hagyta abba a kezelést folyadékretenció miatt, a doxorubicinnal kezelték közül 15 beteg (9%) szakította meg a kezelést kardiális toxicitás miatt (három esetben fatális pangásos szívelégtelenség következett be).

Antraciklinre nem reagáló betegeknél a docetaxelt mitomicin-C és vinblasztin kombinációjával hasonlították össze (12 mg/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 III. fázisú vizsgálat során a docetaxel biztonságossági profilja a II. fázisú vizsgálatok során észlelttel megegyezett (lásd 4.8 pont).

Egy nyílt, multicentrikus, randomizált III. fázisú vizsgálatban a docetaxel monoterápiát és a paklitaxel terápiát hasonlították össze előrehaladott 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 meghosszabbította a progresszióig eltelt középidejét (24,6 hét vs. 15,6 hét, p < 0,01), valamint a túlélés középidejét (15,3 hónap vs. 12,7 hónap, p = 0,03).

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

DOCETAXEL KABI doxorubicinnal kombinációban

Egy nagy, randomizált, III. fázisú 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 szepszisz miatt, 3 betegnél pangásos szívelégtelenség miatt).

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

DOCETAXEL KABI 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 részében fluoreszcens in-situ hibridizációt végeztek (FISH). A vizsgálatban a betegek 87%-a bizonyult az IHC alapján 3+ betegségben szenvedőnek és a beválasztott betegek 95%-a volt IHC 3+ és/vagy FISH pozitív. A hatássági 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 középidej (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

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

² A túlélés becsült középideje

DOCETAXEL KABI kapecitabinnal kombinációban

Egy multicentrikus, randomizált, kontrollós, III. fázisú klinikai vizsgálat adatai támasztják alá a docetaxel kapecitabinnal történő kombinált alkalmazását lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésében előzetes antraciklint tartalmazó citotoxikus kemoterápia sikertelenségét követően. Ebben a vizsgálatban 255 beteget randomizáltak véletlenszerűen a docetaxellel (75 mg/m² egyórás infúzióban háromhetente) 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 háromhetente). A túlélés a docetaxel + kapecitabin kombinációs karban jobb volt ($p = 0,0126$). A túlélés középideje 442 nap volt (docetaxel + kapecitabin) szemben a 352 nappal (csak docetaxel). Az átlagos objektív válaszarány a teljes randomizált populációban (a

klinikus értékelése alapján) 41,6% (docetaxel + kapecitabin), illetve 29,7% volt (csak docetaxel); $p = 0,0058$. A betegség progresszióig eltelt idő a docetaxel + kapecitabin karban volt jobb ($p < 0,0001$). A progresszióig eltelt középideje 186 nap (docetaxel + kapecitabin), illetve 128 nap volt (csak docetaxel).

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

Előzetes kemoterápiás kezelésben részesült betegek, sugárterápiával vagy anélkül

Egy III. fázisú vizsgálatban az előzetesen már kezelt betegeknél a progresszióig eltelt idő (12,3 hét vs. 7 hét) és a teljes túlélés jelentősen hosszabb volt a 75 mg/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 gyógyszerkészítmények használata ($p = 0,06$), valamint a sugárterápia ($p < 0,01$). Az általános válaszarány 6,8% volt az értékelhető betegeknél, a válasz átlagos időtartama 26,1 hét volt.

DOCETAXEL KABI platina származékokkal kombinációban előzetes kemoterápiában nem részesült betegeknél

Egy III. fázisú vizsgálatban 1218 olyan IIIB vagy IV stádiumú nem-kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő beteget vizsgáltak 70%-os, vagy annál nagyobb KPS-el, akik előzőleg nem kaptak kemoterápiás kezelést. A betegeket a következő csoportokba randomizálták: docetaxel (T) 75 mg/m² egyórás infúzióban, amit közvetlenül 75 mg/m² dózisú ciszplatinnal (Cis) követ 30-60 perces infúzióban háromhetenként; docetaxel (T) 75 mg/m² egyórás infúzióban karboplatinval kombinációban (AUC 6 mg/mlxmin) 30-60 perces infúzióban háromhetente (TCis) illetve vinorelbin (V) 25 mg/m² 610 perces infúzióban az 1., 8., 15. és 22. napon a ciklus első napján adott 100 mg/m² ciszplatinnal kombinációban 4 hetenként (VCis).

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

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

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

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

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

Prosztata carcinoma

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma

A docetaxel prednizonnal vagy prednizolonnal való kombinációjának biztonságosságát és hatásosságát metastatikus, kasztrációrezisztens prosztatarákban szenvedő betegek esetében randomizált multicentrikus fázis III vizsgálatban (TAX327) 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 végpontjait a kontroll karral szemben a következő táblázat foglalja össze:

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

[†]Réteges log rang-próba

*Statisztikai szignifikancia küszöb=0,0175

**PSA: Prosztata specifikus antigén

Figyelembe véve azt a tényt, hogy a hetente adott docetaxel némileg jobb biztonságossági profilt mutatott, mint a háromhetente adott docetaxel, lehetséges, hogy bizonyos betegeknél ez előnyt jelentene a háromhetente adott docetaxelhez képest.

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

Metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinoma

STAMPEDE vizsgálat

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

Összesen 1776 férfit soroltak be az alábbi kezelési karokra:

- Szokásos kezelés + 75 mg/m² docetaxel, 3 hetenként, 6 cikluson keresztül alkalmazva
- Szokásos kezelés önmagában

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

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

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

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

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

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

^aA p-értéket a valószínűségi hányados teszt (likelihood ratio teszt) alapján számolták, a stratifikációs faktorokhoz igazították (kivéve centrumban és tervezett hormonkezelés esetén), és a vizsgálati időszak alapján stratifikálták

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

CHAARTED vizsgálat

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

- ADT + 75mg/m² docetaxel az ADT kezdetekor alkalmazva, 3 hetenként, 6 cikluson át
- ADT önmagában

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

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

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

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

^a Az eseményig eltelt idő változói: rétegzett log-rank próba.

Válaszarány változói: Fisher-féle egzakt próba

* p-érték leíró céllal.

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

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

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

Gyomor adenocarcinoma

Egy multicentrikus, nyílt, 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 kockázatsökkenése 32,1% volt és összefüggött egy szignifikánsan hosszabb progresszióig eltelt idővel ($p = 0,0201$), a TCF kar javára. A teljes túlélés, a mortalitás kockázatának 22,7%-os csökkenésével együtt szintén szignifikánsan hosszabb volt ($p = 0,0201$), a TCF kar javára. A hatásossági 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 rétegezett 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 betegeknél hosszabb idő telt el a QLQ-C30 kérdőív szerint ($p = 0,0121$) az általános egészségi állapot 5%-os biztos romlásáig és hosszabb idő telt el a Karnofsky féle teljesítmény állapot ($p = 0,0088$) biztos romlásáig a CF-vel kezelt betegekkel összehasonlítva.

Fej- és nyaki carcinoma

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)
Egy fázis III, multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban (TAX323) a docetaxel indukciós kezelés hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták fej- és nyaki squamosus carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek esetén. Ebben a vizsgálatban 358 inoperábilis, lokálisan előrehaladott SCCHN-ben szenvedő, 0-ás vagy 1-es WHO performance statusú beteget randomizáltak a két kezelési kar egyikébe. A docetaxel karon 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 háromhetes ciklusokban 4 kezelési cikluson keresztül alkalmazták abban az esetben, ha 2 ciklust követően legalább csekély választ (a tumor kétdimenziós módszerrel vizsgált méretének $\geq 25\%$ -os csökkenése) tapasztaltak. A kemoterápiás kezelés befejezését követően minimum 4, maximum 7 héttel, azok a betegek, akiknek a betegsége nem haladt előre, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően (PF/RT) alkalmazott sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek. Az összehasonlító karon szereplő betegek 100 mg/m² ciszplatint (P) és 1000 mg/m² 5-fluorouracilt (F) kaptak naponta (PF) 5 napon keresztül. Ezt a kezelési sémát háromhetes ciklusokban 4 kezelési cikluson keresztül alkalmazták abban az esetben, ha 2 ciklust követően legalább csekély választ (a tumor kétdimenziós módszerrel vizsgált méretének $\geq 25\%$ -os csökkenése) tapasztaltak. A kemoterápiás kezelés befejezését követően minimum 4, maximum 7 héttel, azok a betegek, akiknek a betegsége nem fejlődött tovább, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően alkalmazott (PF/RT) sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek. A locoregionalis besugárzást vagy hagyományos dózissal (1,8 Gy 2,0 Gy napi egyszer 5 napon keresztül, 66-70 Gy teljes adag eléréséig) vagy gyorsított/hiperfrakcionált sugárkezeléssel (naponta kétszer, a besugárzások között 6 óra szünettel, öt napon keresztül) végezték. A gyorsított séma esetén 70 Gy, a hiperfrakcionált kezelés esetén 74 Gy volt az ajánlott teljes sugárdózis. A TPF-karon szereplő betegek 10 napon keresztül napi kétszer, szájon át alkalmazott 500 mg ciprofloxacinnal antibiotikum profilaxisban részesültek, melyet minden egyes ciklus 5. napján kezdtek el vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A vizsgálat elsődleges végpontjaként a progressziómentes túlélés (PFS) szignifikánsan hosszabb volt a TPF-karon kezelt betegek esetén a PF karral összehasonlítva, $p = 0,0042$ (medián PFS: 11,4 vs 8,3 hónap) átlagosan 33,7 hónapos utánkövetési időszak esetén. A teljes túlélés középidéje, mely a mortalitás kockázatának 28%-os csökkenésével ($p = 0,0128$) járt, szintén szignifikánsan hosszabb volt a TPF karon, mint a PF karon (teljes túlélés középidéje: 18,6 vs 14,5 hónap). A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összefoglalva.

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

Végpont	Docetaxel+Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
A progressziómentes túlélés középidéje (hónap) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Korrigált relatív házár (95% CI) *p-érték	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Túlélés középidéje (hónap) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)

Relatív hazard (95% CI) **p-érték	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Legjobb összesített válasz a kemoterápiára (%) (95% CI) ***p-érték	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
A legjobb összesített válasz a vizsgálati kezelésre [kemoterápia ± sugárterápia] (%) (95% CI) ***p-érték	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
A válasz középideje a kemoterápia ± sugárterápiára (hónap) (95% CI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Relatív kockázati arány (95% CI) **p-érték	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Egynél kisebb relatív kockázati arány 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 haszon paraméterek

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

A WHO performance status szerint az állapotromlás első jeléig eltelt 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 reszekábilis daganatos betegségben szenvedtek, sebészetileg kis valószínűséggel voltak gyógyíthatók, és akiknél célként szerepelt a szerv megőrzése. A biztonságosság és a hatásosság értékelése kizárólag a túlélési végpontok alapján történt és a szerv megőrzésének sikerességét formálisan nem értékelték. A docetaxel karon 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 karboplatin (AUC 1,5) alkalmaztak egy óras intravénás infúzió formájában, maximum 7 adag eléréséig. A besugárzást nagy energiájú készülékkel, napi egyszeri frakcionálással biztosították (2 Gy naponta egyszer, hetente 5 napon keresztül, hét hétig, 70-72 Gy teljes adag eléréséig). Bármikor mérlegelhető a CRT-kezelést követően a betegség elsődleges előfordulási helyén és/vagy nyakon történő sebészeti beavatkozás. Minden docetaxel karon szereplő beteg profilaktikus antibiotikum kezelésben részesült. A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontjaként a teljes túlélés (OS), a mortalitás kockázatának 30%-os csökkenésével (relatív hazard (HR) = 0,70, 95% konfidencia intervallum (CI) = 0,54 – 0,90), szignifikánsan hosszabb volt (log rang-próba, p = 0,0058) a docetaxelt tartalmazó kezelési séma esetén a PF karral összehasonlítva (túlélés középideje: 70,6 vs 30,1 hónap), egy átlagos 41,9 hónapos követési időszak alatt. 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 = 225	Cis+5-FU n = 246
A teljes túlélés középideje (hónap): (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	
A PFS középideje (hónap): (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Relatív hazard: (95% CI) **p-érték	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
A legjobb összesített válasz a kemoterápiára (CR+PR) (%): (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p-érték	0,070	
A legjobb összesített válasz (CR + PR) a vizsgálati kezelésre [kemoterápia ± kemo- radioterápia] (%): (95%CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-érték	0,209	

Egynél kisebb relatív kockázati arány a docetaxel + ciszplatin + fluorouracil kombinációjának kedvez.

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

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 (terminális) fázisra pedig 11,1 és 17,5 óra közötti felezési idővel, 24 órán belüli mintavétel esetében. Egy további vizsgálatban, amelyben a docetaxel farmakokinetikáját értékelték a betegeknél, hasonló (75–100 mg/m²) dózisok, de hosszabb (22 napos) időintervallum esetén, hosszabb, 91–120 óra közötti, átlagos terminális eliminációs felezési időt találtak. 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 plazmacsúcs szintet kaptak, a megfelelő AUC pedig 4,6 óra·µg/ml volt. A teljes test clearance középértéke 21 l/h/m², a dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogat 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 ¹⁴C-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 gyógyszernek 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.

Károsodott májműködés

Kis számú beteg (n = 23) esetében, akik enyhe, illetve közepes fokú májkárosodásban szenvedtek (ALAT, ASAT $\geq 1,5$ x és az alkalikus foszfatáz $\geq 2,5$ x 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.

Capecitabin

A capecitabin és a docetaxel farmakokinetikai kölcsönhatására vonatkozó fázis I vizsgálat eredményei szerint a capecitabin nem befolyásolja a docetaxel farmakokinetikai tulajdonságait ($C_{\max}$ és AUC), míg a docetaxel sem befolyásolja a capecitabin 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 profiljához.

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 prednizon 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 karcinogén potenciálját nem vizsgálták.

A docetaxel *in vitro* micronucleus és kromoszóma aberrációs próbákban a CHO-K1 sejtekben, és *in vivo* micronucleus teszt során, egérben genotoxikusnak bizonyult, aneugén mechanizmuson keresztül. 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 docetaxel patkányokban és nyulakban embriotoxikusnak és foetotoxikusnak bizonyult. A rágcsálókban végzett toxicitási vizsgálatokban észlelt, a herékre gyakorolt nemkívánatos hatások arra utalnak, hogy a docetaxel a férfiak nemzőképességét károsíthatja.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Poliszorbát 80
Vízmentes etanol
Vízmentes citromsav (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

2 év

Az injekciós üveg felnyitása után

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

Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően

Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aseptikus körülmények között kell elvégezni és a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal

felhasználásra, a feloldást / hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

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

Az ajánlás szerint elkészített infúziós oldat felhasználás közbeni fizikai és kémiai stabilitása nem PVC zsákban, 2-8 °C-on tárolva legfeljebb 48 órán keresztül bizonyított.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

4 ml koncentrátumot tartalmazó 6 ml-es átlátszó, színtelen, I. típusú injekciós üveg flurotec bevonatú gumidugóval, alumínium kupakkal és kék lepattintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 db injekciós üveget tartalmaz

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

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

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

Az intravénás alkalmazás előkészítése

Az infúziós oldat elkészítése

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

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

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

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

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

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

Amennyiben 190 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, alkalmazzon nagyobb infúziós térfogatot annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne haladja meg.

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

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

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

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/770/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. május 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. február 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum milliliterenként 20 mg vízmentes docetaxelt tartalmaz.

120 mg docetaxel 6 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

Ismert hatású segédanyag:

A koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg 3 ml vízmentes etanolt tartalmaz (2,37 g).
520 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A koncentrátum egy tiszta, színtelen vagy halványsárga színű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőcarcinoma

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

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

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

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

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

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

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

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

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

DOCETAXEL KABI 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 DOCETAXEL KABI prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban metasztatikus, kastrációrezisztens prostatacarcinoma kezelésére javallt.

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

Gyomor adenocarcinoma

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

Fej- és nyaki carcinoma

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Emlő-, nem-kissejtes tüdő-, gyomor- valamint fej- és nyaki carcinoma esetén, ha nem ellenjavallt, 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).

Metasztatikus, kastrációrezisztens prostatacarcinoma 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).

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

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

A docetaxelt egy órás infúzióban kell beadni háromhetente.

Emlőcarcinoma

Az operábilis, nyirokcsomó-pozitív és nyirokcsomó-negatív emlőcarcinoma adjuváns kezelése esetén a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m², amit 1 órával az 50 mg/m² adagban alkalmazott doxorubicin és az 500 mg/m² 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 soron következő docetaxel adagokat közvetlenül a trasztuzumab infúzió befejezése után adták be, amennyiben az előző trasztuzumab adag jól tolerálható volt. A trasztuzumab adagjával és alkalmazásával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

Kapecitabinnal kombinációban a docetaxel ajánlott adagja 75 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 dózisának testfelszínnek megfelelő kiszámítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

Nem kissejtes tüdőcarcinoma elsővonalbeli kezelésére a kombinációs terápia ajánlott adagja 75 mg/m^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

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prostatacarcinoma

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

Metasztatikus, hormonszenzitív prostatacarcinoma

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

Gyomor adenocarcinoma

A docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^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 $5\text{-fluorouracil } 750 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ folyamatos infúziója következik 5 napon keresztül. Ez a kezelési séma 4 cikluson keresztül háromhetente ismétlődő. A kemoterápiás kezelést követően a betegeknek sugárkezelésben kell részesülniük.
- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)
A lokálisan előrehaladott (technikailag nem reszekábilis, sebészetileg kis valószínűséggel gyógyítható és szervmegőrző célú) fej- és nyaki squamosus sejtes carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek indukciós kezelésében, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2 egyórás

intravénás infúzióban az első napon, melyet 100 mg/m² ciszplatin 30 perces – háromórás intravénás infúziója követ, végül naponta 1000 mg/m² 5-fluorouracil követi, folyamatos infúzióban az 1.-től a 4. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismételjük, 3 kezelési cikluson keresztül. A kemoterápiát követően, a betegeket sugárkezeléssel kombinált kemoterápiában kell részesíteni.

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

Az adag módosítása kezelés közben

Általánosságban

A docetaxelt akkor lehet alkalmazni, amikor a neutrophil granulocyták száma legalább 1500 sejt/mm³. Azoknál a betegeknél, akiknél a docetaxel-kezelés alatt lázas neutropenia, több mint egy hétig 500 sejt/mm³ alatti neutrophil granulocytaszám, súlyos vagy kumulatív bőrelváltozás, illetve súlyos perifériás neuropathia jelentkezik, a docetaxel adagját 100 mg/m²-ről 75 mg/m²-re és/vagy 75 mg/m²-ről 60 mg/m²-re kell csökkenteni. Amennyiben 60 mg/m² 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/m²-re kell csökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 3-as vagy 4-es fokozatú stomatitisben szenvedő betegek adagját 60 mg/m²-re kell csökkenteni.

Ciszplatinnal kombinációban

Azoknál a betegeknél, akik kezdetben 75 mg/m² docetaxelt kaptak ciszplatinnal kombinációban és akiknek a minimális thrombocytaszám 25 000 sejt/mm³ 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/m²-re kell csökkenteni. A ciszplatin dózisának módosítására vonatkozóan lásd a megfelelő alkalmazási előírást.

Kapecitabin kombináció esetén

- A kapecitabin adagolásának módosítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.
- Amennyiben először lép fel 2-es fokozatú toxicitás, ami a következő docetaxel/kapecitabin--kezelés megkezdésekor is fennáll, akkor a kezelést a toxicitás 0-1-es fokozatúvá mérséklődéséig el kell halasztani, majd az eredeti adag 100%-ával folytatható a kezelés.
- Amennyiben a ciklus során másodszor lép fel 2-es fokozatú toxicitás, illetve először lép fel 3-as fokozatú toxicitás, akkor a kezelést a toxicitás 0-1-es fokozatúvá mérséklődéséig el kell halasztani, majd a továbbiakban a docetaxel-kezelést 55 mg/m²-es dózissal kell folytatni.
- Bármely további toxicitás fellépésekor, illetve 4-es fokozatú toxicitás esetén a docetaxel adagolását abba kell hagyni.

A trasztuzumab adagjának módosításával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

Ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban

Amennyiben a G-CSF adása ellenére lázas neutropeniás esemény, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés fordul elő, a docetaxel adagját 75-ről 60 mg/m²-re kell csökkenteni. Amennyiben egymást követő szövődményes neutropeniás események fordulnak elő, a docetaxel adagját 60-ról 45 mg/m²-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.

A javasolt adag módosítása toxicitás esetén, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal (5-FU) kombinációban történő docetaxellel kezelt betegeknél:

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

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

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

Speciális betegcsoportok:

Májkárosodásban szenvedő betegek

A 100 mg/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 a 1,5-szerese fölé emelkedett, és az alkalikus foszfatázszint pedig 2,5-szer magasabb a normálérték felső határánál, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² (lásd 4.4 és 5.2 pont). Azon betegek számára, akiknek a szérum bilirubinszintje meghaladja a normálérték felső határát, és/vagy az ALT- és AST-szint 3,5-szer, az alkalikus foszfatáz szint 6-szor nagyobb a normálérték felső határánál, nem javasolt az adag csökkentése – esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

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

Gyermekek

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

A DOCETAXEL KABI-nak gyermekeknél emlőcarcinoma, nem kissejtes tüdőcarcinoma, prostatacarcinoma, gyomorcarcinoma, továbbá feji és nyaki carcinoma esetén, kivéve a II-es és III-as típusú, kevésbé differenciált nasopharyngealis carcinómát, nincs releváns alkalmazása.

Idősek

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján időseknél nincs szükség az adagolás módosítására. 60 évnél idősebb betegek esetén alkalmazott kapecitabin kombináció esetében a kapecitabin kezdő

adagját 75%-ra ajánlott csökkenteni (lásd a kapecitabin alkalmazási előírását).

Az alkalmazás módja

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

4.3 Ellenjavallatok

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

1500 sejt/mm³-nél alacsonyabb kiindulási neutrophil granulocytaszámmal rendelkező betegek.

Súlyosan károsodott májműködésű betegek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

Hematológia

A docetaxel leggyakoribb mellékhatása a neutropenia. A neutrophil granulocytaszám átlagosan a 7. napon éri el a mélypontot, de ez az időszak rövidebb is lehet az erőteljesen előkezelt betegek esetén. A docetaxel terápiában részesülő valamennyi betegnél gyakran kell a vérképet ellenőrizni. A betegek docetaxel-kezelését akkor lehet újból elkezdni, ha a neutrophil granulocytaszám legalább az 1500 sejt/mm³-es szintre visszatér (lásd 4.2 pont).

A docetaxel-kezelés során jelentkező súlyos neutropenia (< 500 sejt/mm³, hét vagy több napig) esetén a következő kezelések alkalmazásával az adag csökkentése, illetve megfelelő tüneti terápia javasolt (lásd 4.2 pont).

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

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

Gastrointestinalis reakciók

Óvatosság ajánlott a neutropeniás betegeknél, különösen a gastrointestinalis komplikációk kialakulása szempontjából veszélyeztetetteknél. Bár az esetek többsége a docetaxelt tartalmazó kezelési séma első vagy második ciklusa során fordult elő, az enterocolitis bármikor kialakulhat, és akár már a betegség kezdetének első napján halálhoz vezethet. A betegeknél gondosan figyelni kell a súlyos gastrointestinalis toxicitás korai tüneteit (lásd 4.2, 4.4 pont Hematológia, és 4.8 pont).

Túlérzékenységi reakciók

A betegeket – különösen az első és a második infúzió alatt – a túlérzékenységi reakciók miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani. A docetaxel infúzió megkezdése után néhány percen belül túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, ezért a vérnyomásmérés és a hörgőgörcs kezelésére szolgáló felszerelésnek elérhetőnek kell lennie. Túlérzékenységi reakciók bekövetkezésekor a kisebb elváltozások, mint a kipirulás vagy a helyi bőrreakciók, nem igénylik a kezelés megszakítását. A súlyos reakciók azonban – amilyen a súlyos vérnyomásmérés, a hörgőgörcs vagy a generalizált kiütés, illetve erythema – azonnal szükségessé teszik a docetaxel-kezelés abbahagyását és a megfelelő kezelés alkalmazását. Azok a betegek, akikben súlyos túlérzékenységi reakció alakult ki, nem kaphatnak ismételt docetaxel kezelést. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban paklitaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakció alakult ki, nagyobb a kockázata a docetaxel-kezelés során kialakuló túlérzékenységnak, beleértve a súlyos túlérzékenységi reakciókat is. Ezeket a betegeket gondosan ellenőrizni kell a docetaxel-kezelés kezdeti időszakában.

Bőrreakciók

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

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

Folyadékretenció

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

Légzőrendszeri zavarok

Akut respiratórikus distressz szindrómát, interstitialis pneumóniát/pneumonitist, interstitialis tüdőbetegséget, pulmonális fibrosist 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/m² docetaxel monoterápiában részesülő betegeknél, akiknél a szérumszintenzimáz (ALT és/vagy AST) szintek magasabbak, mint a normálérték felső határának 1,5-szerese, az alkalikus foszfatázszint pedig meghaladja a normál érték felső határának 2,5-szeresét, fokozott a súlyos mellékhatások, mint a fatális toxicitás, ezen belül a végzetessé váló szepszis és gastrointestinalis vérzés, továbbá a lázas neutropenia, fertőzések, thrombocytopenia, stomatitis és asthenia kialakulásának a kockázata. Ezért azoknál a betegeknél, akiknél a májfunkciós próbák emelkedett értékeket mutattak, a javasolt docetaxel adag 75 mg/m² és meg kell határozni a májfunkciós próbák értékeit az induláskor és minden egyes kezelési ciklus előtt (lásd 4.2 pont.). Azon betegek számára, akiknél a szérumbilirubinszint meghaladja a normálérték felső határát, és/vagy az 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 normálérték felső határának 2,5-szeresénél magasabb alkalikus foszfatáz szinttel és a normálérték felső határát meghaladó bilirubinszinttel. Ezeknél a betegeknél nem javasolható az adag csökkentése, esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

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

Veseelégtelenségben szenvedő betegek

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

Idegrendszer

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

Kardiotoxicitás

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

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

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

Előzetes kardiológiai vizsgálat javasolt.

Szembetegségek

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

Második elsődleges rosszindulatú daganatok

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

Tumorlízis-szindróma

Tumorlízis-szindrómát jelentettek a docetaxel-kezeléssel kapcsolatban az első és a második ciklust követően (lásd 4.8 pont). Szorosan ellenőrizni kell azokat a betegeket, akiknél fennáll a tumorlízis-szindróma kockázata (pl. vesekárosodás, hyperuricaemia, kiterjedt daganat, gyors progresszió). A kezelés megkezdése előtt ajánlott a dehidráció korrekciója és a magas húgysavszint kezelése.

Egyéb

A fogamzóképes nőknek a docetaxel-kezelés alatt és annak befejezése után még 2 hónapig gondoskodniuk kell a fogamzásgátlásról. A férfiaknak pedig a docetaxel-kezelés alatt és annak befejezése után még 4 hónapig kell gondoskodniuk a fogamzásgátlásról (lásd 4.6 pont).

Erős CYP3A4 gátlókkal (pl. ketokonazol, itrakonazol, 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 érzékenység, láz ill. hasmenés súlyos gyomor-bélrendszeri toxicitás előjele lehet, melyet haladéktalanul ki kell vizsgálni és kezelni kell.

Pangásos szívelégtelenség

A kezelés alatt és a követési periódusban is szükséges a pangásos szívelégtelenség tüneteinek monitorozása. Kimutatták, hogy a TAC protokoll szerint kezelt nyirokcsomó pozitív emlőkarcinómában szenvedő betegeknél a pangásos szívelégtelenség kockázata a kezelést követő első évben magasabb (lásd 4.8 és 5.1 pont).

4 vagy több pozitív nyirokcsomó

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

Idősek

Óvatosság szükséges emlőcarcinoma adjuváns kezelésekor

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

Óvatosság kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma adjuváns kezelésekor

Egy háromhetente docetaxel-kezelésben részesülő, 333 beteggel folytatott prosztata 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.

Óvatosság hormonszenzitív prosztatacarcinoma kezelésekor

Egy háromhetente docetaxel-kezelésben részesülő, 545 beteggel folytatott hormonszenzitív prosztatacarcinoma vizsgálatban (STAMPEDE), 296 beteg volt 65 éves vagy idősebb, és 48 beteg volt 75 éves vagy idősebb. A docetaxel-karon több 65 éves vagy idősebb beteg számolt be túlérzékenységi

reakcióról, neutropeniáról, anaemiáról, folyadékretencióról, dyspnoéről, körömváltozásokról mint 65 évesnél fiatalabb beteg. Ezek közül egyik reakció gyakorisága sem érte el a 10%-os különbséget a kontroll karhoz képest. A 75 éves vagy idősebb betegeknél, nagyobb (legalább 10%-kal nagyobb) incidenciával jelentették neutropenia, anaemia, hasmenés, dyspnoe és felső légúti fertőzés előfordulását a fiatalabb betegekhez képest.

Óvatosság gyomor adenocarcinoma kezelésekor

A gyomorrák vizsgálata során, 300 ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinált docetaxellel kezelt beteg közül (221 beteg a 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 idősokban a fiatalabb betegekkel összehasonlítva nagyobb volt a súlyos nemkívánatos események előfordulása. A következő nemkívánatos események (minden fokozat): letargia, stomatitis, neutropniás fertőzés előfordulási aránya $\geq 10\%$ volt a 65 éves vagy idősebb betegeknél a fiatalabb betegekkel összehasonlítva.

TCF-vel kezelt időseket szigorúan ellenőrizni kell.

Segédanyagok

Etanol

Ez a készítmény 2,37 g alkoholt (etanolt) tartalmaz 6 milliliterenként, amely egyenértékű 39,5 m/V% alkohollal. A készítmény 9 ml-ében található alkoholmennyiség 88,9 ml sörnek vagy 35,6 ml bornak felel meg.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.

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

Mivel a készítményt általában lassan, több, mint 1 órán keresztül adják be, az alkohol hatása kevésbé jelentkezik.

Poliszorbát 80

Ez a gyógyszer 520 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként.

Felnőttek esetében az esetjelentések szerint a hepatotoxicitás jelei (emelkedett májenzimszintek) 35–40 mg/ttkg kumulatív napi dózisonál jelentkeznek.

Újszülötteknél 80 mg/ttkg/nap feletti poliszorbát-dózisok súlyos (halálos kimenetelű) hepatotoxicitást okoztak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

A készítmény együttes alkalmazása propilénglikol- vagy etanoltartalmú egyéb gyógyszerekkel az etanol akkumulációjához vezethet és mellékhatásokat okozhat, különösen kisgyermekeknél, alacsony vagy éretlen metabolizációs kapacitás esetén.

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

CYP3A4 gátlókkal együtt alkalmazva, a csökkent metabolizmus eredményeként, növekedhet a docetaxel mellékhatások előfordulása. Amennyiben erős CYP3A4 gátlókkal (pl. ketokonazol, itraconazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakinavir, telitromicin és

vorikonazol) történő együttadása nem kerülhető el, szoros klinikai megfigyelés indokolt, valamint az erős CYP3A4 gátlóval történő kezelés alatt megoldás lehet a docetaxel adagjának módosítása (lásd 4.4 pont). Egy 7 beteggel végzett farmakokinetikai vizsgálatban a docetaxel és az erős CYP3A4 gátló ketokonazol együttes alkalmazása a docetaxel-clearance jelentős, 49%-os csökkenéséhez vezetett.

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

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

A docetaxel, a doxorubicin és a ciklofoszfamid farmakokinetikáját együttes alkalmazásuk nem befolyásolta. Az egyetlen 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

Fogamzóképes nők/ Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A docetaxel-kezelést kapó férfiak és fogamzóképes nők figyelmét fel kell hívni arra, hogy kerüljék el a gyermeknemzést illetve a teherbeesést, valamint hogy azonnal tájékoztassák a kezelőorvost, ha ez mégis bekövetkezik.

A docetaxel genotoxikus kockázata miatt (lásd 5.3 pont), a fogamzóképes nőknek a docetaxel-kezelés alatt és annak befejezése után még 2 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. A férfiaknak pedig a docetaxel-kezelés alatt és annak befejezése után még 4 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

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 indokolt.

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.

Termékenység

Állatkísérletek azt mutatták, hogy a docetaxelnek genotoxikus hatása van és befolyásolhatja a férfi nemzőképességet (lásd 5.3 pont). Ezért, a docetaxel kezelésben részesülő férfiaknak tanácsot kell kérniük a kezelést megelőzően a spermiumok konzerválására vonatkozóan.

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

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Lehetséges vagy valószínű docetaxel alkalmazással 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 (TAX327), prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 1276 (744 a TAX 316 vizsgálatban és 532 a GEICAM 9805 vizsgálatban), doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 300, gyomor adenocarcinómában szenvedő (fázis III vizsgálatban 221 beteg és fázis II vizsgálatban 79 beteg) ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 174 és 251, fej- és nyaki carcinómában szenvedő, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 545 (STAMPEDE vizsgálat), prednizonnal vagy prednizolonnal, és ADT-vel kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.

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

A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból 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 nemkívánatos események súlyossága fokozódhat, ha a docetaxelt más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

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

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

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

Az alábbi nemkívánatos gyógyszerhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

Immunrendszeri betegségek és tünetek

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

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Reverzibilis bőrjelenségeket figyeltek meg, amelyek fokozata általában az enyhétől a közepes fokúig terjedt. A gyakran viszketéssel járó kiütések általában a lábon és a kézen (beleértve a súlyos kéz és láb szindrómát is), valamint a karon, az arcon és a mellkason jelentek meg. A bőrkütyések általában a docetaxel infúziót követő 1 héten belül jelentek meg. Ritkábban számoltak be súlyos tünetekről, mint a hámlással kísért bőrkütyések, 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 jellemzi.

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 pleurális vagy perikardiális folyadékgyülem, ascites és testtömeg-gyarapodás – jelentettek. A perifériás oedema rendszerint az alsó végtagokon kezdődik, és 3 kilogrammos vagy azt meghaladó súlygyarapodás után válhat generalizálttá. A folyadékretenció az előfordulás és a súlyosság szempontjából kumulatív (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában DOCETAXEL KABI 100 mg/m² monoterápia esetén

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzések (G3/4: 5,7%; beleértve a szepszist és a tüdőgyulladást is, melyek 1,7%-a halálos	G4 neutropeniával összefüggő fertőzés (G3/4: 4,6%)	

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
	kimenetelű volt)		
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%); Körömrendellenességek (súlyos: 2,6%)		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (súlyos: 1,4%)	Arthralgia	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Folyadékretenció (súlyos: 6,5%); Asthenia (súlyos: 11,2%); Fájdalom	A beadást követő helyi reakciók; Nem kardiális mellkasi fájdalom (súlyos: 0,4%)	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 bilirubinszint emelkedése a vérben (<5%); G3/4 alkalikus foszfatázszint	

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
		emelkedése a vérben (<4%); G3/4 AST-szint emelkedése (<3%); G3/4 ALT-szint emelkedése (<2%)	

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában DOCETAXEL KABI 100 mg/m² monoterápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: vérzéses epizódok 3/4 fokozatú thrombocytopenia-val

Idegrendszeri betegségek és tünetek

100 mg/m² docetaxel-kezelést követően a neurotoxikus mellékhatások a betegek 35,3%-ában reverzibilisek voltak. Az események 3 hónapon belül spontán reverzibilisek voltak.

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A kezelés abbahagyásáig adott kumulatív dózis 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 DOCETAXEL KABI 75 mg/m² monoterápia esetén

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	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%)

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
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 bilirubinszint emelkedése a vérben (<2%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában doxorubicinnel kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI 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	

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (súlyos: 8,1%); Folyadékretenció (súlyos: 1,2%); Fájdalom	A beadást követő helyi reakciók	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 bilirubinszint emelkedése a vérben (<2,5%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése a vérben (<2,5%)	G3/4 AST-szint emelkedése (<1%); G3/4 ALT-szint emelkedése (<1%)

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

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzések (G3/4: 5,7%)		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 51,5%); Anaemia (G3/4: 6,9%); Thrombocytopenia (G4: 0,5%)	Lázás neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 2,5%)		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 3,7%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 2%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,7%)	Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia (G3/4: 0,7%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 9,6%); Hányás (G3/4: 7,6%); Hasmenés (G3/4: 6,4%); Stomatitis (G3/4: 2%)	Székrekedés	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; Körömrendellenességek (súlyos: 0,7%); Bőrreakció (G3/4: 0,2%)		

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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%)	A beadást követő helyi reakciók; Fájdalom	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 bilirubinszint emelkedése a vérben (2,1%); G3/4 ALT-szint emelkedése (1,3%)	G3/4 AST-szint emelkedése (0,5%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése a vérben (0,3%)

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

MedDRA – szervrendszer- adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 32%); Láz as neutropenia (beleértve a lázas neutropeniát antibiotikum alkalmazásával) vagy neutropeniás szepszis	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Paraesthesia; fejfájás; ízérzés zavara; Hypoaesthesia	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés; kötőhártyagyulladás	
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 oedema; pyrexia; kimerültség; nyálkahártya gyulladás; fájdalom; influenzaszerű tünetek; mellkasi fájdalom; hidegrázás	Letargia

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlygyarapodás	

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dóziszú DOCETAXEL KABI terápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: 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 dóziszú monoterápiában közismerten a betegek 97%-ánál okoz neutropeniát, 76%-ánál a legalacsonyabb vérsejtszámok alapján ez 4-es fokozatú. A lázas neutropenia/neutropeniával járó szepszis előfordulása szintén emelkedett a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegekénél (23% a docetaxel önmagában történő alkalmazásakor észlelt 17%-kal szemben).

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában kapecitabinnal kombinált 75 mg/m² dóziszú DOCETAXEL KABI terápia esetén

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Oralis candidiasis (G3/4: <1%)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 63%); Anaemia (G3/4: 10%)	Thrombocytopenia (G3/4: 3%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 1%); Csökkent étvágy	Dehidráció (G3/4: 2%)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Ízérzés zavara (G3/4: <1%); Paresthesia (G3/4: <1%)	Szédülés; Fejfájás (G3/4: <1%); Perifériás neuropathia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Pharyngolanryngealis fájdalom (G3/4: 2%)	Dyspnoe (G3/4: 1%); Köhögés (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4: <1%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis (G3/4: 18%); Hasmenés (G3/4: 14%); Hányinger (G3/4: 6%); Hányás (G3/4: 4%); Székrekedés (G3/4: 1%); Hasi fájdalom (G3/4: 2%); Dyspepsia	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;

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
		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 oedema (G3/4: 1%)	Letargia; Fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Súlycsökkenés; G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (9%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinomában prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált 75 mg/m² dóziséis DOCETAXEL KABI terápia esetén

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzés (G3/4: 3,3%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 32%); Anaemia (G3/4: 4,9%)	Thrombocytopenia (G3/4: 0,6%); Lázás neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%); Ízérzés zavara (G3/4: <0%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés (G3/4: 0,6%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Csökkent 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; Körömrendellenességek (nem súlyos)	Bőrkiütés hámlással (G3/4: 0,3%)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia (G3/4: 0,3%); Arthralgia (G3/4: 0,3%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Kimerültség (G3/4: 3,9%); Folyadékretenció (súlyos: 0,6%)	

A mellékhatások táblázatos összefoglalása magas kockázatú, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus hormonszenzitív prosztatacarcinomában prednizzonnal vagy prednizolonnal és ADT-vel kombinált 75 mg/m² dózisú Docetaxel Kabi terápia esetén (STAMPEDE vizsgálat)

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

^a GETUG AFU15 vizsgálatból

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknek – összevont adatok

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzések (G3/4: 2,4%) Neutropeniás fertőzések (G3/4: 2,6%)		

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Thrombocytopenia (G3/4: 1,6%) Lázás neutropenia (G3/4: NA)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Ízérzés zavara (G3/4: 0,6%); Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: <0,1%);	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%)	Ájulás (G3/4: 0%); Neurotoxicitás (G3/4: 0%); Aluszékonyság (G3/4: 0%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Kötőhártyagyulladás (G3/4: <0,1%)	Fokozott könnytermelés (G3/4: <0,1%)	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,2%)	
Érbetegségek és tünetek	Hőhullámok (G3/4: 0,5%)	Hypotonia (G3/4: 0%) Phlebitis (G3/4: 0%)	Lymphoedema (G3/4: 0%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés (G3/4: 0%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 5,0%); Stomatitis (G3/4: 6%) 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%); Körömrendellenességek (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	Amenorrhea (G3/4: NA)		

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (G3/4: 10,0%); Láz (G3/4: NA); Perifériás oedema (G3/4: 0,2%)		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Súlygyarapodás (G3/4: 0%); Súlycsökkenés (G3/4: 0,2%)	

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m² dóziszú DOCETAXEL KABI adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

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

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

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

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

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

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

észleltek.

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

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

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

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

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

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

Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma

A TAX 316 vizsgálatban a 10 éves követési periódust követően 744 TAC betegből 3-nál (0,4%), míg 736 FAC betegből 1-nél (0,1%) jelentettek akut leukaemiát. A TAC-karon 1 beteg (0,1%) és a FAC-karon is 1 beteg (0,1%) halt meg akut myelod leukémia következtében a követési periódus alatt (átlagos követési idő 8 év). Myelodysplasia-szindrómát 744 TAC betegből 2 esetben (0,3%), míg 736 FAC betegből 1 esetben (0,1%) 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 C-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)
Lázás neutropenia	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropeniás fertőzés	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropeniás fertőzés (3-4- es fokozat)	2 (1,8)	5 (1,2)

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

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

Lehetséges mellékhatások gyomor adenocarcinómában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI 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 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI terápia esetén

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 6,3%) Neutropeniás fertőzések		
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%)	

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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%)	Viszkető bőrkütiés; Száras 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		Súlygyarapodás	

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 3,6%)	Neutropeniás fertőzés	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Daganatos fájdalom (G3/4: 1,2%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anaemia (G3/4: 12,4%); Thrombocytopenia (G3/4: 4,0%); Lázas 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%)	

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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%); Hasi 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 bőrkiütés	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 és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlycsökkenés		Súlygyarapodás

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

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

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Csontvelőszuppresszió és más hematológiai mellékhatásokat jelentettek.

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

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Beszámoltak anaphylaxiás sokk egyes, néha fatális kimenetelű eseteiről.

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

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

Szembetegségek és szemészeti tünetek

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

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Beszámoltak ototoxicitás, halláscsökkenés és/vagy halláscsökkentés ritka eseteiről.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Myocardialis infarctus ritka eseteit jelentették.

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

Érbetegségek és tünetek

Ritkán vénás tromboembóliás esetek előfordulásáról számoltak be.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

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

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

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

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

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

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

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A korábban besugárzott területeken ritkán jelentkezhet postirradiációs elváltozás.

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

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

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Az elektrolit-háztartás egyensúlyzavarának eseteiről számoltak be. Főként kiszáradáshoz, hányáshoz és tüdőgyulladáshoz társult hyponatraemia eseteit jelentették. Hypokalaemiát, hypomagnesaemiát és hypocalcaemiát figyeltek meg, általában emésztőrendszeri zavarok kapcsán, és főképp hasmenés esetén. Potenciálisan halálos kimenetelű tumorlízis-szindrómát jelentettek (gyakoriság nem ismert).

A csont és izomrendszer betegségei és tünetei

Myositist jelentettek a docetaxel-kezelés során (gyakoriság nem ismert).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, növényi alkaloidok és egyéb természetes készítmények, taxánok, ATC kód: L01CD 02

Hatásmechanizmus

A docetaxel daganatellenes szer. Hatását azáltal fejti 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 sejtsoron 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

DOCETAXEL KABI doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinációban: adjuváns terápia

Operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinomás betegek (TAX 316)

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a docetaxel adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinómában és KPS (Karnofsky Performance Scale Index) $\geq 80\%$ esetén, 18-70 év közötti betegeknél. A pozitív nyirokcsomók száma (1-3,4+) alapján történő besorolást követően 1491 beteg került randomizálásra. Az egyik csoport 50 mg/m² doxorubicin és 500 mg/m² ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m² docetaxelt (TAC kar), míg a másik csoport 50 mg/m² doxorubicin adását követően 500 mg/m² fluorouracilt és 500 mg/m² ciklofoszfamidot kapott (FAC kar). Mindkét kezelési sémát háromhetente egy alkalommal alkalmazták, 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 szövödményes neutropenia (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy infekció) lépett fel. A TAC karra került betegek antibiotikum profilaxisként napi kétszer 500 mg ciprofloxacint kaptak szájon át, 10 napon át minden ciklus 5. napjától kezdődően, vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén és/vagy progeszteron receptor-pozitív betegek mindkét vizsgálati csoportban napi 20 mg tamoxifent kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 69%-ánál, ill. a FAC-kezelést kapók 72%-ánál a helyi irányelveknek megfelelően adjuváns sugárkezelést írtak elő a részvevő intézményekben. Két interim és egy végső elemzést végeztek. Az első interim elemzést 3 évvel azutánra tervezték, hogy a betegek fele bevételeztése került. A második interim elemzést 400 DFS esemény regisztrálása után végezték, mely 55 hónapos követésnek felel meg. A végső elemzésre azután került sor, miután minden beteg elérte a 10 éves követési periódust (kivéve akiknél DFS eseményt jelentettek vagy idő előtt elveszték az utánkövetési időszak során). Az elsődleges hatásossági végpont a betegségmentes túlélés (DFS), míg a másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt.

Végső elemzést végeztek 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 részesülőkhöz összehasonlítva (39% ill. 45%) ami 6%-os abszolút kockázatcsökkenésnek felel meg ($p = 0,0043$). Tíz év elteltével a teljes túlélés szintén szignifikánsan magasabb volt TAC-kezelés esetén a FAC kezelésben részesülőkhöz összehasonlítva (76% ill. 69%), ami 7%-os abszolút halálozási kockázatcsökkenést 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:

Beteg alcsoportok	Betegek száma	Betegségmentes túlélés			Teljes túlélés		
		Relatív hazárd *	95% CI	p=	Relatív hazárd *	95% CI	p=
Poz. nyirokcsomók száma							
Összes	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,00
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,00
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,27

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

Operábilis, nyirokcsomó-negatív, emlőcarcinomában szenvedő, kemoterápiára alkalmasnak tartott betegek (GEICAM 9805)

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a DOCETAXEL KABI adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomában olyan betegek esetén, akik alkalmasak a kemoterápiára. Ezerhatvan, olyan beteget randomizáltak 50 mg/m² doxorubicin és 500 mg/m² ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m² DOCETAXEL KABI (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 DOCETAXEL KABI 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 TAC-kezelésben részesülő betegek 57,3%-ánál, ill. a FAC-kezelésben részesülők 51,2%-ánál a részvevő intézmények helyi irányelveinek megfelelően adjuváns sugárkezelést alkalmaztak.

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

A medián követési periódus 77. hónapjában a TAC-karon szignifikánsan hosszabb betegségmentes túlélés volt kimutatható, mint a FAC-karon. A TAC-kezelésben részesülő betegeknél 32%-kal csökkent a visszaesés kockázata a FAC-kezelésben részesülőkhöz képest (relatív hazárd = 0,68, 95%-os CI (0,49-0,93), p = 0,01). A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél 16,5%-kal csökkent a relapszus kockázata a FAC-kezelésben részesülőkhöz képest (relatív hazard = 0,84, 95%-os CI (0,65-1,08), p = 0,1646). A DFS adatok statisztikailag nem voltak szignifikánsak, de a tendencia még mindig a TAC-kezelés javára volt pozitív.

A medián követési periódus 77. hónapjában a teljes túlélés szignifikánsan magasabb volt a TAC-karon, a halálozási kockázatnak a FAC-karon észlelthez viszonyított 24%-os csökkenésével (relatív hazárd = 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 haszon/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% CI
Összesen	539	0,68	0,49-0,93
Életkor szerinti 1. kategória			
<50 év	260	0,67	0,43-1,05
≥50 év	279	0,67	0,43-1,05
Életkor szerinti 2. 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
Szöveti 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 összefüggésére utal a FAC kezeléssel összehasonlítva.

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin és ciklofoszfamid
CI = konfidencia intervallum; ER= ösztrogén receptor
PR = progesteron receptor
aER/PR-negatív vagy Grade 3, vagy tumorméret >5 cm

A relatív házard becslésekor a Cox-féle arányos házard modellt alkalmazták a kezelési csoporttal, mint faktorrall.

DOCETAXEL KABI monoterápia

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkiláló anyagra nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő beteget vizsgáltak, akik 100 mg² m docetaxelt kaptak háromhetente egyszer.

Az alkiláló anyagra nem reagáló betegeknel a docetaxelt doxorubicinnal hasonlították össze (75 mg/m² háromhetenként). Anélkül, hogy befolyásolta volna a teljes túlélést (docetaxel 15 hónap, doxorubicin 14 hónap, p = 0,38) vagy a progresszióig eltelt időt (docetaxel 27 hét, doxorubicin 23 hét, p = 0,54), a docetaxel hatására nőtt a válaszarány (52% szemben a 37%-kal, p = 0,01), és csökkent a válasz kialakulásáig eltelt idő (12 hét szemben a 23 héttel, p = 0,007). Három docetaxellel kezelt beteg (2%) hagyta abba a kezelést folyadékretenció miatt, a doxorubicinnal kezelték közül 15 beteg (9%) szakította meg a kezelést kardiális toxicitás miatt (három esetben fatális pangásos szívelégtelenség következett be).

Antraciklinre nem reagáló betegeknel 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 III. fázisú vizsgálat során a docetaxel biztonságossági profilja a II. fázisú vizsgálatok során észlelttel megegyezett (lásd 4.8 pont).

Egy nyílt, multicentrikus, randomizált III. fázisú vizsgálatban a docetaxel monoterápiát és a paklitaxel terápiát hasonlították össze előrehaladott emlőcarcinómás betegeknel, 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 meghosszabbította a progresszióig eltelt középidejét (24,6 hét vs. 15,6 hét, p < 0,01), valamint a túlélés középidejét (15,3 hónap vs. 12,7 hónap, p = 0,03).

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

DOCETAXEL KABI doxorubicinnal kombinációban

Egy nagy, randomizált, III. fázisú 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 szepszis miatt, 3 betegnél pangásos szívelégtelenség miatt).

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

DOCETAXEL KABI 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 részében fluoreszcens in-situ hibridizációt végeztek (FISH). A vizsgálatban a betegek 87%-a bizonyult az IHC alapján 3+ betegségben szenvedőnek és a beválasztott betegek 95%-a volt IHC 3+ és/vagy FISH pozitív. A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összesítve:

Paraméter	Docetaxel és trasztuzumab 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 középidej (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

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

² A túlélés becsült középideje

DOCETAXEL KABI kapecitabinnal kombinációban

Egy multicentrikus, randomizált, kontrollós, III. fázisú klinikai vizsgálat adatai támasztják alá a docetaxel kapecitabinnal történő kombinált alkalmazását lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésében előzetes antraciklint tartalmazó citotoxikus kemoterápia sikertelenségét követően. Ebben a vizsgálatban 255 beteget randomizáltak véletlenszerűen a docetaxellel (75 mg/m² egyórás infúzióban háromhetente) 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 háromhetente). A túlélés a docetaxel + kapecitabin kombinációban jobb volt (p = 0,0126). A túlélés középideje 442 nap volt (docetaxel + kapecitabin) szemben a 352 nappal (csak docetaxel). Az átlagos objektív válaszány 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 középidej 186 nap (docetaxel + kapecitabin), illetve 128 nap volt (csak docetaxel).

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

Előzetes kemoterápiás kezelésben részesült betegek, sugárterápiával vagy anélkül

Egy III. fázisú vizsgálatban az előzetesen már kezelt betegeknél a progresszióig eltelt idő (12,3 hét vs. 7 hét) és a teljes túlélés jelentősen hosszabb volt a 75 mg/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 gyógyszerkészítmények használata (p = 0,06), valamint a sugárterápia (p < 0,01). Az általános válaszarány 6,8% volt az értékelhető betegeknél, a válasz átlagos időtartama 26,1 hét volt.

DOCETAXEL KABI platina származékokkal kombinációban előzetes kemoterápiában nem részesült betegeknél

Egy III. fázisú vizsgálatban 1218 olyan IIIB vagy IV stádiumú nem-kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő beteget vizsgáltak 70%-os, vagy annál nagyobb KPS-el, akik előzőleg nem kaptak kemoterápiás kezelést. A betegeket a következő csoportokba randomizálták: docetaxel (T) 75 mg/m² egyórás infúzióban, amit közvetlenül 75 mg/m² dózisú ciszplatinnal (Cis) követ 30-60 perces infúzióban háromhetenként; docetaxel (T) 75 mg/m² egyórás infúzióban karboplatinval kombinációban (AUC 6 mg/mlxmin) 30-60 perces infúzióban három hetente (TCis) illetve vinorelbin (V) 25 mg/m² 610 perces infúzióban az 1., 8., 15. és 22. napon a ciklus első napján adott 100 mg/m² ciszplatinnal kombinációban 4 hetenként (VCis).

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

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

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

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

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

Prostata carcinoma

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma

A docetaxel prednizonnal vagy prednizolonnal való kombinációjának biztonságosságát és hatásosságát metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatarákban szenvedő betegek esetében randomizált multicentrikus fázis III vizsgálatban (TAX327) 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 végpontjait a kontroll karral szemben a következő táblázat foglalja össze:

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

[†]Réteges log rang-próba

*Statisztikai szignifikancia küszöb=0,0175

**PSA: Prostata specifikus antigén

Figyelembe véve azt a tényt, hogy a hetente adott docetaxel némileg jobb biztonságossági profilt mutatott, mint a háromhetente adott docetaxel, lehetséges, hogy bizonyos betegeknél ez előnyt jelentene a háromhetente adott docetaxelhez képest.

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

Metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinoma

STAMPEDE vizsgálat

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

Összesen 1776 férfit soroltak be az alábbi kezelési karokra:

- Szokásos kezelés + 75 mg/m² docetaxel, 3 hetenként, 6 cikluson keresztül alkalmazva
- Szokásos kezelés önmagában

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

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

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

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

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

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

^aA p-értéket a valószínűségi hányados teszt (likelihood ratio teszt) alapján számolták, a stratifikációs faktorokhoz igazították (kivéve centrumban és tervezett hormonkezelés esetén), és a vizsgálati időszak alapján stratifikálták

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

CHAARTED vizsgálat

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

- ADT + 75mg/m² docetaxel az ADT kezdetekor alkalmazva, 3 hetenként, 6 cikluson át
- ADT önmagában

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

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

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

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

^a Az eseményig eltelt idő változói: rétegzett log-rank próba.

Válaszarány változói: Fisher-féle egzakt próba

* p-érték leíró céllal.

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

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

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

Gyomor adenocarcinoma

Egy multicentrikus, nyílt, 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 kockázatszkkenése 32,1% volt és összefüggött egy szignifikánsan hosszabb progresszióig eltelt idővel (p = 0,0201), a TCF kar javára. A teljes túlélés, a mortalitás kockázatának 22,7%-os csökkenésével együtt szintén szignifikánsan hosszabb volt (p = 0,0201), a TCF kar javára. A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összesítve.

A docetaxel hatásossága gyomor adenocarcinómában szenvedő betegek kezelésében

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 rétegezett 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, multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban (TAX323) a docetaxel indukciós kezelés hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták fej- és nyaki squamosus carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek esetén. Ebben a vizsgálatban 358 inoperábilis, lokálisan előrehaladott SCCHN-ben szenvedő, 0-ás vagy 1-es WHO performance statusú beteget randomizáltak a két kezelési kar egyikébe. A docetaxel karon szereplő betegek, 75 mg/m² docetaxel (T), majd 75 mg/m² ciszplatin (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-fluorouracilt (F) kaptak naponta (PF) 5 napon keresztül. Ezt a kezelési sémát háromhetes ciklusokban 4 kezelési cikluson keresztül alkalmazták abban az esetben, ha 2 ciklust követően legalább csekély választ (a tumor kétdimenziós módszerrel vizsgált méretének $\geq 25\%$ -os csökkenése) tapasztaltak. A kemoterápiás kezelés befejezését követően minimum 4, maximum 7 héttel, azok a betegek, akiknek a betegsége nem fejlődött tovább, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően alkalmazott (PF/RT) sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek. A locoregionalis besugárzást vagy hagyományos dózissal (1,8 Gy 2,0 Gy napi egyszer 5 napon keresztül, 66-70 Gy teljes adag eléréséig) vagy gyorsított/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 összefoglalva.

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

Végpont	Docetaxel+Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
A progressziómentes túlélés középideje (hónap) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Korrigált relatív házár (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 házár (95% CI) **p-érték	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	

Végpont	Docetaxel+Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Legjobb összesített válasz a kemoterápiára (%) (95% CI) ***p-érték	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
A legjobb összesített válasz a vizsgálati kezelésre [kemoterápia ± sugárterápia] (%) (95% CI) ***p-érték	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
A válasz középideje a kemoterápia ± sugárterápiára (hónap) (95% CI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Relatív kockázati arány (95% CI) **p-érték	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Egynél kisebb relatív kockázati arány a docetaxel + ciszplatín + 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 haszon paraméterek

A performance status skála szerint, - melyet a fej- és nyak alskálájára alkalmaztak annak megállapítására, hogy milyen a beszéd érthetősége, étkezés nyilvános helyen, szokványos táplálkozás lehetősége, - 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 reszekábilis daganatos betegségben szenvedtek, sebészetileg kis valószínűséggel voltak gyógyíthatók, és akiknél célként szerepelt a szerv megőrzése. A biztonságosság és a hatásosság értékelése kizárólag a túlélési végpontok alapján történt és a szerv megőrzésének sikerességét formálisan nem értékelték. A docetaxel karon szereplő betegek, az első napon 75 mg/m² docetaxelt (T) kaptak intravénás infúzióban, majd 100 mg/m² ciszplatint (P) 30 perces – háromórás intravénás infúzió formájában, végül naponta 1000 mg/m² 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/m² ciszplatint (P) kaptak az első napon, 30 perces – háromórás intravénás infúzió formájában, majd 1000 mg/m² 5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót kaptak az 1-től az 5. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismételték,

3 kezelési cikluson keresztül. Minden nem progresszív betegségben szenvedő beteg, a protokollnak megfelelően (PF/CRT), CRT kezelésben részesült.

Az indukciós kemoterápia legutolsó ciklusának kezdetétől számított minimum 3, maximum 8 héttel (a legutolsó ciklus 22. napjától 56. napjáig), mindkét kezelési karon szereplő betegek, 7 hetes CRT kezelésben részesültek. A sugárkezelés alatt, hetenként karboplatint (AUC 1,5) alkalmaztak egy órás intravénás infúzió formájában, maximum 7 adag eléréséig. A besugárzást nagy energiájú készülékkel, napi egyszeri frakcionálással biztosították (2 Gy naponta egyszer, hetente 5 napon keresztül, hét héti, 70-72 Gy teljes adag eléréséig). Bármikor mérlegelhető a CRT-kezelést követően a betegség elsődleges előfordulási helyén és/vagy nyakon történő sebészeti beavatkozás. Minden docetaxel karon szereplő beteg profilaktikus antibiotikum kezelésben részesült. A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontjaként a teljes túlélés (OS), a mortalitás kockázatának 30%-os csökkenésével (relatív házár (HR) = 0,70, 95% konfidencia intervallum (CI) = 0,54 – 0,90), szignifikánsan hosszabb volt (log rang-próba, p = 0,0058) a docetaxelt tartalmazó kezelési séma esetén a PF karral összehasonlítva (túlélés középideje: 70,6 vs. 30,1 hónap), egy átlagos 41,9 hónapos követési időszak alatt. 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 rang-próba p = 0,004. A hatásossági eredményeket a következő táblázat mutatja be:

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

Végpont	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 225	Cis+5-FU n = 246
A teljes túlélés középideje (hónap): (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Relatív házár: (95% CI) *p-érték	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
A PFS középideje (hónap): (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Relatív házár: (95% CI) **p-érték	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
A legjobb összesített válasz a kemoterápiára (CR+PR) (%): (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p-érték	0,070	
A legjobb összesített válasz (CR + PR) a vizsgálati kezelésre [kemoterápia ± kemo- radioterápia] (%) (95%CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-érték	0,209	

Egynél kisebb relatív kockázati arány a docetaxel + ciszplatín + fluorouracil kombinációjának kedvez. Egynél kisebb relatív házár a docetaxel + ciszplatín + 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

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 (terminális) fázisra pedig 11,1 és 17,5 óra közötti felezési idővel, 24 órán belüli mintavétel esetében. Egy további vizsgálatban, amelyben a docetaxel farmakokinetikáját értékelték a betegeknél, hasonló (75–100 mg/m²) dózisok, de hosszabb (22 napos) időintervallum esetén, hosszabb, 91–120 óra közötti, átlagos terminális eliminációs felezési időt találtak. 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 plazmacsúcs szintet kaptak, a megfelelő AUC pedig 4,6 óra·µg/ml volt. A teljes test clearance középértéke 21 l/h/m², a dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogat 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 beteg végeztek vizsgálatot ¹⁴C-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 gyógyszernek 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.

Károsodott veseműködés

Kis számú beteg (n = 23) esetében, akik enyhe, illetve közepes fokú májkárosodásban szenvedtek (ALAT, ASAT ≥ 1,5x és az alkalikus foszfatáz ≥ 2,5x 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.

Kapcitabin

A kapcitabin és a docetaxel farmakokinetikai kölcsönhatására vonatkozó fázis I vizsgálat eredményei szerint a kapcitabin nem befolyásolja a docetaxel farmakokinetikai tulajdonságait (C_{max} és AUC), míg a docetaxel sem befolyásolja a kapcitabin 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 profiljához.

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 prednizon 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 teszt során, egérben genotoxikusnak bizonyult, aneugén mechanizmuson keresztül. 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 docetaxel patkányokban és nyulakban embriotoxikusnak és foetotoxikusnak bizonyult. A rágcsálókban végzett toxicitási vizsgálatokban észlelt, a herékre gyakorolt nemkívánatos hatások arra utalnak, hogy a docetaxel a férfiak nemzőképességét károsíthatja.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Poliszorbát 80
Vízmentes etanol
Vízmentes citromsav (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

2 év

Az injekciós üveg felnyitása után

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

Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően

Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aseptikus körülmények között kell elvégezni és a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal

felhasználásra, a feloldást / hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

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

Az ajánlás szerint elkészített infúziós oldat felhasználás közbeni fizikai és kémiai stabilitása nem PVC zsákban, 2-8 °C-on tárolva legfeljebb 48 órán keresztül bizonyított.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

6 ml koncentrátumot tartalmazó 6 ml-es átlátszó, színtelen, I. típusú injekciós üveg flurotec bevonatú gumidugóval, alumínium kupakkal és piros lepattintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 db injekciós üveget tartalmaz

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

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

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

Az intravénás alkalmazás előkészítése

Az infúziós oldat elkészítése

NE használjon egyéb olyan docetaxel tartalmú gyógyszerkészítményt ezzel a gyógyszerrel együtt (DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).

A DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot NEM szükséges oldószerral előzetesen feloldani, a készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra.

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

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

A „DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml”-t tartalmazó injekciós üvegben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.

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

Amennyiben 190 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, alkalmazzon nagyobb infúziós térfogatot annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne haladja meg.

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

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

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

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/770/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. május 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. február 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum milliliterenként 20 mg vízmentes docetaxelt tartalmaz.

160 mg docetaxel 8 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

Ismert hatású segédanyag:

A koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg 4 ml vízmentes etanolt tartalmaz (3,16 g).
520 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A koncentrátum egy tiszta, színtelen vagy halványsárga színű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőcarcinoma

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

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

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

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

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

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

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

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

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

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

Prostatacarcinoma

A DOCETAXEL KABI prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban metasztatikus, kasztrációrezisztens prostatacarcinoma kezelésére javallt.

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

Gyomor adenocarcinoma

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

Fej- és nyaki carcinoma

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Emlő-, nem-kissejtes tüdő-, gyomor- valamint fej- és nyaki carcinoma esetén, ha nem ellenjavallt, 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).

Metasztatikus, kasztrációrezisztens 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).

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

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

A docetaxelt egy órás infúzióban kell beadni háromhetente.

Emlőcarcinoma

Az operábilis, nyirokcsomó-pozitív és nyirokcsomó-negatív emlőcarcinoma adjuváns kezelése esetén a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m², amit 1 órával az 50 mg/m² adagban alkalmazott doxorubicin és az 500 mg/m² 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 soron következő docetaxel adagokat közvetlenül a trasztuzumab infúzió befejezése után adták be, amennyiben az előző trasztuzumab adag jól tolerálható volt. A trasztuzumab adagjával és alkalmazásával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

Kapecitabinnal kombinációban a docetaxel ajánlott adagja 75 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 dózisának testfelszínnek megfelelő kiszámítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

Nem kissejtes tüdőcarcinoma elsővonalbeli kezelésére a kombinációs terápia ajánlott adagja 75 mg/m^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

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prostatacarcinoma

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

Metasztatikus, hormonszenzitív prostatacarcinoma

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

Gyomor adenocarcinoma

A docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^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 $5\text{-fluorouracil } 750 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ folyamatos infúziója következik 5 napon keresztül. Ez a kezelési séma 4 cikluson keresztül háromhetente ismétlődő. A kemoterápiás kezelést követően a betegeknek sugárkezelésben kell részesülniük.
- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)
A lokálisan előrehaladott (technikailag nem reszekábilis, sebészetileg kis valószínűséggel gyógyítható és szervmegőrző célú) fej- és nyaki squamosus sejtes carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek indukciós kezelésében, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2 egyórás

intravénás infúzióban az első napon, melyet 100 mg/m² ciszplatin 30 perces – háromórás intravénás infúziója követ, végül naponta 1000 mg/m² 5-fluorouracil követi, folyamatos infúzióban az 1.-től a 4. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismétlik, 3 kezelési cikluson keresztül. A kemoterápiát követően, a betegeket sugárkezeléssel kombinált kemoterápiában kell részesíteni.

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

Az adag módosítása kezelés közben

Általánosságban

A docetaxelt akkor lehet alkalmazni, amikor a neutrophil granulocyták száma legalább 1500 sejt/mm³. Azoknál a betegeknél, akiknél a docetaxel-kezelés alatt lázas neutropenia, több mint egy hétig 500 sejt/mm³ alatti neutrophil granulocytaszám, súlyos vagy kumulatív bőrelváltozás, illetve súlyos perifériás neuropathia jelentkezik, a docetaxel adagját 100 mg/m²-ről 75 mg/m²-re és/vagy 75 mg/m²-ről 60 mg/m²-re kell csökkenteni. Amennyiben 60 mg/m² 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/m²-re kell csökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 3-as vagy 4-es fokozatú stomatitisben szenvedő betegek adagját 60 mg/m²-re kell csökkenteni.

Ciszplatinnal kombinációban

Azoknál a betegeknél, akik kezdetben 75 mg/m² docetaxelt kaptak ciszplatinnal kombinációban és akiknek a minimális thrombocytaszám 25 000 sejt/mm³ 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/m²-re kell csökkenteni. A ciszplatin dózisának módosítására vonatkozóan lásd a megfelelő alkalmazási előírást.

Kapecitabin kombináció esetén

- A kapecitabin adagolásának módosítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.
- Amennyiben először lép fel 2-es fokozatú toxicitás, ami a következő docetaxel/kapecitabin--kezelés megkezdésekor is fennáll, akkor a kezelést a toxicitás 0-1-es fokozatúvá mérséklődéséig el kell halasztani, majd az eredeti adag 100%-ával folytatható a kezelés.
- Amennyiben a ciklus során másodszor lép fel 2-es fokozatú toxicitás, illetve először lép fel 3-as fokozatú toxicitás, akkor a kezelést a toxicitás 0-1-es fokozatúvá mérséklődéséig el kell halasztani, majd a továbbiakban a docetaxel-kezelést 55 mg/m²-es dózissal kell folytatni.
- Bármely további toxicitás fellépésekor, illetve 4-es fokozatú toxicitás esetén a docetaxel adagolását abba kell hagyni.

A trasztuzumab adagjának módosításával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

Ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban

Amennyiben a G-CSF adása ellenére lázas neutropeniás esemény, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés fordul elő, a docetaxel adagját 75-ről 60 mg/m²-re kell csökkenteni. Amennyiben egymást követő szövődményes neutropeniás események fordulnak elő, a docetaxel adagját 60-ról 45 mg/m²-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.

A javasolt adag módosítása toxicitás esetén, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal (5-FU) kombinációban történő docetaxellel kezelt betegeknél:

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

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

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

Speciális betegcsoportok:

Májkárosodásban szenvedő betegek

A 100 mg/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 a 1,5-szerese fölé emelkedett, és az alkalikus foszfatázszint pedig 2,5-szer magasabb a normálérték felső határánál, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/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 foszfatáz szint 6-szor nagyobb a normálérték felső határánál, nem javasolt az adag csökkentése – esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

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

Gyermekek

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

A DOCETAXEL KABI-nak gyermekeknél emlőcarcinoma, nem kissejtes tüdőcarcinoma, prostatacarcinoma, gyomorcarcinoma, továbbá feji és nyaki carcinoma esetén, kivéve a II-es és III-as típusú, kevésbé differenciált nasopharyngealis carcinómát, nincs releváns alkalmazása.

Idősek

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján időseknél nincs szükség az adagolás módosítására. 60 évnél idősebb betegek esetén alkalmazott kapecitabin kombináció esetében a kapecitabin kezdő

adagját 75%-ra ajánlott csökkenteni (lásd a kapecitabin alkalmazási előírását).

Az alkalmazás módja

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

4.3 Ellenjavallatok

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

1500 sejt/mm³-nél alacsonyabb kiindulási neutrophil granulocytaszámmal rendelkező betegek.

Súlyosan károsodott májműködésű betegek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

Hematológia

A docetaxel leggyakoribb mellékhatása a neutropenia. A neutrophil granulocytaszám átlagosan a 7. napon éri el a mélypontot, de ez az időszak rövidebb is lehet az erőteljesen előkezelt betegek esetén. A docetaxel terápiában részesülő valamennyi betegnél gyakran kell a vérképet ellenőrizni. A betegek docetaxel-kezelését akkor lehet újból elkezdni, ha a neutrophil granulocytaszám legalább az 1500 sejt/mm³-es szintre visszatér (lásd 4.2 pont).

A docetaxel-kezelés során jelentkező súlyos neutropenia (< 500 sejt/mm³, hét vagy több napig) esetén a következő kezelések alkalmazásával az adag csökkentése, illetve megfelelő tüneti terápia javasolt (lásd 4.2 pont).

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

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

Gastrointestinalis reakciók

Óvatosság ajánlott a neutropeniás betegeknél, különösen a gastrointestinalis komplikációk kialakulása szempontjából veszélyeztetetteknél. Bár az esetek többsége a docetaxelt tartalmazó kezelési séma első vagy második ciklusa során fordult elő, az enterocolitis bármikor kialakulhat, és akár már a betegség kezdetének első napján halálhoz vezethet. A betegeknél gondosan figyelni kell a súlyos gastrointestinalis toxicitás korai tüneteit (lásd 4.2, 4.4 pont Hematológia, és 4.8 pont).

Túlérzékenységi reakciók

A betegeket – különösen az első és a második infúzió alatt – a túlérzékenységi reakciók miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani. A docetaxel infúzió megkezdése után néhány percen belül túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, ezért a vérnyomásmérés és a hörgőgörcs kezelésére szolgáló felszerelésnek elérhetőnek kell lennie. Túlérzékenységi reakciók bekövetkezésekor a kisebb elváltozások, mint a kipirulás vagy a helyi bőrreakciók, nem igénylik a kezelés megszakítását. A súlyos reakciók azonban – amilyen a súlyos vérnyomásmérés, a hörgőgörcs vagy a generalizált kiütés, illetve erythema – azonnal szükségessé teszik a docetaxel-kezelés abbahagyását és a megfelelő kezelés alkalmazását. Azok a betegek, akikben súlyos túlérzékenységi reakció alakult ki, nem kaphatnak ismételt docetaxel kezelést. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban paklitaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakció alakult ki, nagyobb a kockázata a docetaxel-kezelés során kialakuló túlérzékenységek, beleértve a súlyos túlérzékenységi reakciókat is. Ezeket a betegeket gondosan ellenőrizni kell a docetaxel-kezelés kezdeti időszakában.

Bőrreakciók

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

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

Folyadékretenció

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

Légzőrendszeri zavarok

Akut respiratórikus distressz szindrómát, interstitialis pneumóniát/pneumonitist, interstitialis tüdőbetegséget, pulmonális fibrosist 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 szepszis és gastrointestinalis vérzés, továbbá a lázas neutropenia, fertőzések, thrombocytopenia, stomatitis és asthenia kialakulásának a kockázata. Ezért azoknál a betegeknél, akiknél a májfunkciós próbák emelkedett értékeket mutattak, a javasolt docetaxel adag 75 mg/m^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 normálérték felső határának 2,5-szeresénél magasabb alkalikus foszfatáz szinttel és a normálérték felső határát meghaladó bilirubinszinttel. Ezeknél a betegeknél nem javasolható az adag csökkentése, esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

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

Veseelégtelenségben szenvedő betegek

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

Idegrendszer

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

Kardiotoxicitás

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

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

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

Előzetes kardiológiai vizsgálat javasolt.

Szembetegségek

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

Második elsődleges rosszindulatú daganatok

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

Tumorlízis-szindróma

Tumorlízis-szindrómát jelentettek a docetaxel-kezeléssel kapcsolatban az első és a második ciklust követően (lásd 4.8 pont). Szorosan ellenőrizni kell azokat a betegeket, akiknél fennáll a tumorlízis-szindróma kockázata (pl. vesekárosodás, hyperuricaemia, kiterjedt daganat, gyors progresszió). A kezelés megkezdése előtt ajánlott a dehidráció korrekciója és a magas húgysavszint kezelése.

Egyéb

A fogamzóképes nőknek a docetaxel-kezelés alatt és annak befejezése után még 2 hónapig gondoskodniuk kell a fogamzásgátlásról. A férfiaknak pedig a docetaxel-kezelés alatt és annak befejezése után még 4 hónapig kell gondoskodniuk a fogamzásgátlásról (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 érzékenység, láz, ill. hasmenés súlyos gyomor-bélrendszeri toxicitás előjele lehet, melyet haladéktalanul ki kell vizsgálni és kezelni kell.

Pangásos szívelégtelenség

A kezelés alatt és a követési periódusban is szükséges a pangásos szívelégtelenség tüneteinek monitorozása. Kimutatták, hogy a TAC protokoll szerint kezelt nyirokcsomó pozitív emlőkarcinómában szenvedő betegeknél a pangásos szívelégtelenség kockázata a kezelést követő első évben magasabb (lásd 4.8 és 5.1 pont).

4 vagy több pozitív nyirokcsomó

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

Idősek

Óvatosság szükséges emlőcarcinoma adjuváns kezelésekor

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

Óvatosság kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma adjuváns kezelésekor

Egy háromhetente docetaxel-kezelésben részesülő, 333 beteggel folytatott prosztata 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.

Óvatosság hormonszenzitív prosztatacarcinoma kezelésekor

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

Óvatosság gyomor adenocarcinoma kezelésekor

A gyomorrák vizsgálata során, 300 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 idősekben a fiatalabb betegekkel összehasonlítva nagyobb volt a súlyos nemkívánatos események előfordulása. A következő nemkívánatos események (minden fokozat): letargia, stomatitis, neutropeniás fertőzés előfordulási aránya $\geq 10\%$ volt a 65 éves vagy idősebb betegeknél a fiatalabb betegekkel összehasonlítva.

TCF-vel kezelt időseket szigorúan ellenőrizni kell.

Segédanyagok

Etanol

Ez a készítmény 3,16 g alkoholt (etanolt) tartalmaz 8 milliliterenként, amely egyenértékű 39,5 m/V% alkohollal. A készítmény 9 ml-ében található alkoholmennyiség 88,9 ml sörnek vagy 35,6 ml bornak felel meg.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.

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

Mivel a készítményt általában lassan, több, mint 1 órán keresztül adják be, az alkohol hatása kevésbé jelentkezik.

Poliszorbát 80

Ez a gyógyszer 520 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként.

Felnőttek esetében az esetjelentések szerint a hepatotoxicitás jelei (emelkedett májenzimszintek) 35–40 mg/ttkg kumulatív napi dózissal jelentkeznek.

Újszülötteknél 80 mg/ttkg/nap feletti poliszorbát-dózisok súlyos (halálos kimenetelű) hepatotoxicitást okoztak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

A készítmény együttes alkalmazása propilénglikol- vagy etanoltartalmú egyéb gyógyszerekkel az etanol akkumulációjához vezethet és mellékhatásokat okozhat, különösen kisgyermekeknél, alacsony vagy éretlen metabolizációs kapacitás esetén.

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

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

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

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

A docetaxel, a doxorubicin és a ciklofoszfamid farmakokinetikáját együttes alkalmazásuk nem befolyásolta. Az egyetlen 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

Fogamzóképes nők/ Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A docetaxel-kezelést kapó férfiak és fogamzóképes nők figyelmét fel kell hívni arra, hogy kerüljék el a gyermeknemzést illetve a teherbeesést, valamint hogy azonnal tájékoztassák a kezelőorvost, ha ez mégis bekövetkezik.

A docetaxel genotoxikus kockázata miatt (lásd 5.3 pont), a fogamzóképes nőknek a docetaxel-kezelés alatt és annak befejezése után még 2 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. A férfiaknak pedig a docetaxel-kezelés alatt és annak befejezése után még 4 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

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 indokolt.

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.

Termékenység

Állatkísérletek azt mutatták, hogy a docetaxelnek genotoxikus hatása van és befolyásolhatja a férfi nemzőképességet (lásd 5.3 pont). Ezért, a docetaxel kezelésben részesülő férfiaknak tanácsot kell kérniük a kezelést megelőzően a spermiumok konzerválására vonatkozóan.

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Lehetséges vagy valószínű docetaxel alkalmazással 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 (TAX327), prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 1276 (744 a TAX 316 vizsgálatban és 532 a GEICAM 9805 vizsgálatban), doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 300, gyomor adenocarcinómában szenvedő (fázis III vizsgálatban 221 beteg és fázis II vizsgálatban 79 beteg) ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 174 és 251, fej- és nyaki carcinómában szenvedő, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 545 (STAMPEDE vizsgálat), prednizonnal vagy prednizolonnal, és ADT-vel kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.

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

A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból 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 nemkívánatos események súlyossága fokozódhat, ha a docetaxelt más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

Trasztuzumabbal történő kombinációra vonatkozóan, a $\geq 10\%$ -ban előforduló nemkívánatos események (minden súlyossági fokban) vannak feltüntetve. Összehasonlítva a trasztuzumabbal kombinált kezelési karral a docetaxel monoterápiás kezelési karral, emelkedett a súlyos

nemkívántos események (40% ill. 31%) valamint a 4-es fokozatú (34% ill. 23%) nemkívántos események előfordulási gyakorisága.

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

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

Az alábbi nemkívánatos gyógyszerhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Túlérzékenységi reakciók általában percekkel a docetaxel infúzió megkezdését követően fordultak elő, melyek súlyossága általában enyhe vagy közepes fokú volt. A leggyakrabban tapasztalt tünetek a következők voltak: kipirulás, kiütések viszketéssel vagy anélkül, mellkasi nyomásérzés, hátfájás, nehézlégzés, valamint láz vagy hidegrázás. A súlyos reakciókat vérnyomáscsökkenés 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 jellemzi.

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 pleurális vagy perikardiális folyadékgyülem, ascites és testtömeg-gyarapodás – jelentettek. A perifériás oedema rendszerint az alsó végtagokon kezdődik, és 3 kilogrammos vagy azt meghaladó súlygyarapodás után válhat generalizálttá. A folyadékretenció az előfordulás és a súlyosság szempontjából kumulatív (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában DOCETAXEL KABI 100 mg/m² 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, melyek 1,7%-a halálos kimenetelű volt)	G4 neutropeniával összefüggő fertőzés (G3/4: 4,6%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 76,4%); 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%); Körömrendellenességek (súlyos: 2,6%)		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (súlyos: 1,4%)	Arthralgia	

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

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában DOCETAXEL KABI 100 mg/m² monoterápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: vérzéses epizódok 3/4 fokozatú thrombocytopenia-val

Idegrendszeri betegségek és tünetek

100 mg/m² docetaxel-kezelést követően a neurotoxikus mellékhatások a betegek 35,3%-ában reverzibilisek voltak. Az események 3 hónapon belül spontán reverzibilisek voltak.

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A kezelés abbahagyásáig adott kumulatív dózis 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 DOCETAXEL KABI 75 mg/m² 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	

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
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 bilirubinszint emelkedése a vérben (<2%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem-kissejtes tüdőcarcinomában doxorubicinnel kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI 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%); Lázas 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

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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	A beadást követő helyi reakciók	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 bilirubinszint emelkedése a vérben (<2,5%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése a vérben (<2,5%)	G3/4 AST-szint emelkedése (<1%); G3/4 ALT-szint emelkedése (<1%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában ciszplatinnal kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI terápia esetén

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

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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; Körömrendellenességek (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%)	A beadást követő helyi reakciók; Fájdalom	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 bilirubinszint emelkedése a vérben (2,1%); G3/4 ALT-szint emelkedése (1,3%)	G3/4 AST-szint emelkedése (<0,5%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése a vérben (0,3%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában trastuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI 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 szepszis	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Paraesthesia; fejfájás; ízérzés zavara; Hypoaesthesia	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés; kötőhártyagyulladás	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek	Lymphoedema	

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
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 oedema; pyrexia; kimerültség; nyálkahártya gyulladás; fájdalom; influenzaszerű tünetek; mellkasi fájdalom; hidegrázás	Letargia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlygyarapodás	

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinómában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dóziséú DOCETAXEL KABI terápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: 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 dóziséú monoterápiában közismerten a betegek 97%-ánál okoz neutropeniát, 76%-ánál a legalacsonyabb vérszámok alapján ez 4-es fokozatú. A lázas neutropenia/neutropeniával járó szepszis előfordulása szintén emelkedett a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknél (23% a docetaxel önmagában történő alkalmazásakor észlelt 17%-kal szemben).

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinómában kapecitabinnal kombinált 75 mg/m² dóziséú DOCETAXEL KABI terápia esetén

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Oralis candidiasis (G3/4: <1%)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 63%); Anaemia (G3/4: 10%)	Thrombocytopenia (G3/4: 3%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 1%); Csökkent étvágy	Dehidráció (G3/4: 2%)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Ízérzés zavara (G3/4: <1%); Paresthesia (G3/4: <1%)	Szédülés; Fejfájás (G3/4: <1%); Perifériás neuropathia

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Pharyngolaryngealis fájdalom (G3/4: 2%)	Dyspnoe (G3/4: 1%); Köhögés (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4: <1%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis (G3/4: 18%); Hasmenés (G3/4: 14%); Hányinger (G3/4: 6%); Hányás (G3/4: 4%); Székrekedés (G3/4: 1%); Hasi fájdalom (G3/4: 2%); Dyspepsia	Felháti 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%) Körömszínváltozás; 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 oedema (G3/4: 1%)	Letargia; Fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Súlycsökkenés; G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (9%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása metasztatikus, kasztrációrezistens prosztatacarcinomában prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált 75 mg/m² dóziséis DOCETAXEL KABI terápia esetén

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzés (G3/4: 3,3%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 32%); Anaemia (G3/4: 4,9%)	Thrombocytopenia (G3/4: 0,6%); Lázás neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%) Ízérzés zavara (G3/4: <0%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés (G3/4: 0,6%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Csökkent 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%)

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása magas kockázatú, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus hormonszenzitív prosztatacarcinomában prednizzonnal vagy prednizolonnal és ADT-vel kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI terápia esetén (STAMPEDE vizsgálat)

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

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

^a GETUG AFU15 vizsgálatból

A mellékhatások táblázatos összefoglalása doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI 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	Fertőzések (G3/4: 2,4%); Neutropeniás fertőzések (G3/4: 2,6%)		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Thrombocytopenia (G3/4: 1,6%); Lázás neutropenia (G3/4: NA)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Ízérzés zavara (G3/4: 0,6%); Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: <0,1%);	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%)	Ájulás (G3/4: 0%); Neurotoxicitás (G3/4: 0%); Aluszékonyság (G3/4: 0%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Kötőhártyagyulladás (G3/4: <0,1%)	Fokozott könnytermelés (G3/4: <0,1%)	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,2%)	
Érbetegségek és tünetek	Hőhullámok (G3/4: 0,5%)	Hypotonia (G3/4: 0%); Phlebitis (G3/4: 0%)	Lymphoedema (G3/4: 0%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés (G3/4: 0%)	

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 5,0%); Stomatitis (G3/4: 6%); 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%); Körömrendellenességek (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	Amenorrhea (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 és egyéb vizsgálatok eredményei		Súlygyarapodás (G3/4: 0%); Súlycsökkenés (G3/4: 0,2%)	

Lehetséges mellékhatások doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m² dózisé
DOCETAXEL KABI adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX 316) és nyirokcsomó-negatív
(GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

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

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

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

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

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

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

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

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

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

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

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

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

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

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

Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma

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

MedDRA – szervrendszer- adatbázis	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%)

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
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: 4,0%)	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%); Láz (G3/4: 2,3%); Folyadékretenció (súlyos/életveszélyes: 1%)	

Lehetséges mellékhatások gyomor adenocarcinómában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI 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 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI terápia esetén

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 6,3%) Neutropeniás fertőzések		
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)	
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)		

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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%)	Viszkető bőrkütiés; 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		Súlygyarapodás	

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

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

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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%); Hasi 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 bőrkiütés	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 és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlycsökkenés		Súlygyarapodás

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

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

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Csontvelőszuppresszió és más hematológiai mellékhatásokat jelentettek.

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

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Beszámoltak anaphylaxiás sokk egyes, néha fatális kimenetelű eseteiről.

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

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nagyon ritka esetben, jellegzetesen a gyógyszer infúziós beadása alatt és az allergiás reakciókkal összefüggésben fellépő átmeneti látászavarokat (villanások, fényfelvillanások, látótérkiesés) jelentettek. Ezek a panaszok az infúzió befejezése után reverzibilisek voltak.

Ritkán jelentettek fokozott könnyezést conjunctivitisszel együtt vagy anélkül, valamint fokozott könnyezéssel járó könnycsatorna elzáródást. Docetaxellel kezelt betegeknél cystoid macula oedema (CMO) eseteit jelentették.

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Beszámoltak ototoxicitás, hallásvész és/vagy halláscsökkenés ritka eseteiről.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Myocardialis infarctus ritka eseteit jelentették.

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

Érbetegségek és tünetek

Ritkán vénás tromboembóliás esetek előfordulásáról számoltak be.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

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

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

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

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

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

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

Vese- és húgyúti betegségei és tünetek

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A korábban besugárzott területeken ritkán jelentkezhet postirradiációs elváltozás.

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

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

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Az elektrolit-háztartás egyensúlyzavarának eseteiről számoltak be. Főként kiszáradáshoz, hányáshoz és tüdőgyulladáshoz társult hyponatraemia eseteit jelentették. Hypokalaemiát, hypomagnesaemiát és hypocalcaemiát figyeltek meg, általában emésztőrendszeri zavarok kapcsán, és főképp hasmenés esetén. Potenciálisan halálos kimenetelű tumorlízis-szindrómát jelentettek (gyakoriság nem ismert).

A csont és izomrendszer betegségei és tünetei

Myositist jelentettek a docetaxel-kezelés során (gyakoriság nem ismert).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, növényi alkaloidok és egyéb természetes

készítmények, taxánok, ATC kód: L01CD 02

Hatásmechanizmus

A docetaxel daganatellenes szer. Hatását azáltal fejti 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 s biztonságosság

Emlőcarcinoma

DOCETAXEL KABI doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinációban: adjuváns terápia

Operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinomás betegek (TAX 316)

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a docetaxel adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinomában és KPS (Karnofsky Performance Scale Index) $\geq 80\%$ esetén, 18-70 év közötti betegeknél. A pozitív nyirokcsomók száma (1-3,4+) alapján történő besorolást követően 1491 beteg került randomizálásra. Az egyik csoport 50 mg/m² doxorubicin és 500 mg/m² ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m² docetaxelt (TAC kar), míg a másik csoport 50 mg/m² doxorubicin adását követően 500 mg/m² fluorouracilt és 500 mg/m² ciklofoszfamidot kapott (FAC kar). Mindkét kezelési sémát háromhetente egy alkalommal alkalmazták, 6 cikluson keresztül. A docetaxel egyórás infúzióban, a többi gyógyszer intravénás bolusban került beadásra az első napon. A G-CSF szekunder profilaxisként került alkalmazásra azon betegeknél, akiknél szövődményes neutropenia (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy infekció) lépett fel. A TAC karra került betegek antibiotikum profilaxisként napi kétszer 500 mg ciprofloxacint kaptak szájon át, 10 napon át minden ciklus 5. napjától kezdődően, vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén és/vagy progeszteron receptor-pozitív betegek mindkét vizsgálati csoportban napi 20 mg tamoxifent kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 69%-ánál, ill. a FAC-kezelést kapók 72%-ánál a helyi irányelveknek megfelelően adjuváns sugárkezelést írtak elő a részvevő intézményekben. Két interim és egy végső elemzést végeztek. Az első interim elemzést 3 évvel azutánra tervezték, hogy a betegek fele bevéasztása került. A második interim elemzést 400 DFS esemény regisztrálása után végezték, mely 55 hónapos követésnek felel meg. A végső elemzésre azután került sor, miután minden beteg elérte a 10 éves követési periódust (kivéve akiknél DFS eseményt jelentettek vagy idő előtt elveszték az utánkövetési időszak során). Az elsődleges hatásossági végpont a betegségmentes túlélés (DFS), míg a másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt.

Végső elemzést végeztek 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 betegekénél sem a DSF, sem az OS szempontjából nem volt statisztikailag szignifikáns, az előny/kockázat arány a TAC kezelésben részesülő 4 pozitív nyirokcsomójú betegekénél a végső elemzésnél nem volt teljes egészében bizonyított.

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

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

Beteg alcsoportok	Betegek száma	Betegségmentes túlélés			Teljes túlélés		
		Relatív hazard *	95% CI	p=	Relatív hazard *	95% CI	p=
Poz. nyirokcsomók száma							
Összes	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,002
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,000
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,274

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

Operábilis, nyirokcsomó-negatív, emlőcarcinómában szenvedő, kemoterápiára alkalmasnak tartott betegek (GEICAM 9805)

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a DOCETAXEL KABI adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinómában olyan betegek esetén, akik alkalmasak a kemoterápiára. Ezerhatvan, olyan beteget randomizáltak 50 mg/m² doxorubicin és 500 mg/m² ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m² DOCETAXEL KABI (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 emlőcarcinómában szenvednek, és akiknél az 1998-as St. Gallen kritériumok szerint (tumor méret >2 cm és/vagy negatív ER és PR és/vagy magas szövettani/nuclear grade (grade 2-3) és/vagy <35 év) magas a relapszus kockázata. Mindkét kezelés háromhetente egy alkalommal történt, 6 cikluson keresztül. A DOCETAXEL KABI 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 betegekénél, 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 TAC-kezelésben részesülő betegek 57,3%-ánál, ill. a FAC-kezelésben részesülők 51,2%-ánál a résztvevő 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 betegekénél 32%-kal csökkent a visszaesés kockázata a FAC-kezelésben részesülőkhöz képest (relatív hazard = 0,68, 95%-os CI (0,49-0,93), $p = 0,01$). A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a

TAC-kezelésben részesülő betegeknél 16,5%-kal csökkent a relapszus kockázata a FAC-kezelésben részesülőkhöz képest (relatív hazard = 0,84, 95%-os CI (0,65-1,08), $p = 0,1646$). A DFS adatok statisztikailag nem voltak szignifikánsak, de a tendencia még mindig a TAC-kezelés javára volt pozitív.

A medián követési periódus 77. hónapjában a teljes túlélés szignifikánsan magasabb volt a TAC-karon, a halálozási kockázatnak a FAC-karon észlelthez viszonyított 24%-os csökkenésével (relatív hazard = 0,76; 95%-os CI (0,46-1,26), $p = 0,29$). Mindazonáltal a teljes túlélés eloszlása nem különbözött szignifikánsan a két csoportban. A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél a halálozás kockázatának csökkenése 9%-os volt a FAC-kezelésben részesülő betegekéhez képest (relatív hazard = 0,91, 95%-os CI (0,63-1,32)). A túlélési ráta 93,7% volt a TAC-karon, és 91,4% a FAC-karon, a követési idő 8 éves időpontjában, valamint 91,3% a TAC-karon és 89% a FAC-karon a 10 éves követési időpontban.

A TAC-kezelés haszon/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 betegekkal végzett vizsgálatban (beválogatás szerinti „Intent-to-Treat” analízis)

Beteg alcsoportok	Betegek száma a TAC csoportban	Betegségmentes túlélés	
		Relatív hazard*	95% CI
Összesen	539	0,68	0,49-0,93
Életkor szerinti 1. kategória			
<50 év	260	0,67	0,43-1,05
≥50 év	279	0,67	0,43-1,05
Életkor szerinti 2. 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 összefüggésére utal a FAC kezeléssel összehasonlítva.

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin és ciklofoszfamid

CI = konfidencia intervallum; ER= ösztrogén receptor

PR = progesteron receptor

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

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

DOCETAXEL KABI monoterápia

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkiláló anyagra nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő beteget vizsgáltak, akik 100 mg² m docetaxelt kaptak háromhetente egyszer.

Az alkiláló anyagra nem reagáló betegeknél a docetaxelt doxorubicinnal hasonlították össze (75 mg/m² háromhetenként). Anélkül, hogy befolyásolta volna a teljes túlélést (docetaxel 15 hónap, doxorubicin 14 hónap, p = 0,38) vagy a progresszióig eltelt időt (docetaxel 27 hét, doxorubicin 23 hét, p = 0,54), a docetaxel hatására nőtt a válaszarány (52% szemben a 37%-kal, p = 0,01), és csökkent a válasz kialakulásáig eltelt idő (12 hét szemben a 23 héttel, p = 0,007). Három docetaxellel kezelt beteg (2%) hagyta abba a kezelést folyadékretenció miatt, a doxorubicinnal kezelték közül 15 beteg (9%) szakította meg a kezelést kardiális toxicitás miatt (három esetben fatális pangásos szívelégtelenség következett be).

Antraciklinre nem reagáló betegeknél a docetaxelt mitomicin-C és vinblasztin kombinációjával hasonlították össze (12 mg/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 III. fázisú vizsgálat során a docetaxel biztonságossági profilja a II. fázisú vizsgálatok során észlelttel megegyezett (lásd 4.8 pont).

Egy nyílt, multicentrikus, randomizált III. fázisú vizsgálatban a docetaxel monoterápiát és a paklitaxel terápiát hasonlították össze előrehaladott 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 meghosszabbította a progresszióig eltelt középidőt (24,6 hét vs. 15,6 hét, p < 0,01), valamint a túlélés középidéjét (15,3 hónap vs. 12,7 hónap, p = 0,03).

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

DOCETAXEL KABI doxorubicinnal kombinációban

Egy nagy, randomizált, III. fázisú 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-idő 37,3 hét volt az AT-karon (95% CI: 33,4-42,1), és 31,9 hét az AC-karon (95% CI: 27,4-36,0).
- Az átlagos válaszarány szignifikánsan magasabb volt az AT-karon, mint az AC-karon, $p = 0,009$. Az átlagos válaszarány 59,3% volt az AT-karon (95% CI: 52,8 - 65,9), és 46,5% az AC-karon (95% CI: 39,8-53,2).

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

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

DOCETAXEL KABI trastuzumabbal kombinációban

A docetaxel trastuzumabbal kombinációban történő alkalmazását olyan metasztatikus emlőcarcinomás betegeknek vizsgálták, akiknél a daganat HER2 overexpressziót mutatott, és akik előzetesen még nem részesültek metasztatikus betegség elleni kemoterápiás kezelésben. 186 beteg randomizálása történt trastuzumabbal vagy anélkül adott docetaxel (100 mg/m²) kezelésre; a betegek 60%-a részesült előzetes antraciklin alapú adjuváns kemoterápiában. A trastuzumab docetaxellel együtt történő alkalmazása attól függetlenül hatékony volt, hogy a betegek előzetesen kaptak-e adjuváns antraciklint vagy nem. A HER2 pozitivitás meghatározására alkalmazott elsődleges módszer ebben a pivotál vizsgálatban az immunhisztokémia volt (IHC). A betegek kisebb részében fluoreszcens in-situ hibridizációt végeztek (FISH). A vizsgálatban a betegek 87%-a bizonyult az IHC alapján 3+ betegségben szenvedőnek és a beválasztott betegek 95%-a volt IHC 3+ és/vagy FISH pozitív. A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összesítve:

Paraméter	Docetaxel és trastuzumab 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 középideje (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

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

² A túlélés becsült középideje

DOCETAXEL KABI kapecitabinnal kombinációban

Egy multicentrikus, randomizált, kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálat adatai támasztják alá a docetaxel kapecitabinnal történő kombinált alkalmazását lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésében előzetes antraciklint tartalmazó citotoxikus kemoterápia sikertelenségét követően. Ebben a vizsgálatban 255 beteget randomizáltak véletlenszerűen a docetaxellel (75 mg/m² egyórás infúzióban háromhetente) 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 háromhetente). A túlélés a docetaxel + kapecitabin kombinációs karban jobb volt ($p = 0,0126$). A túlélés középideje 442 nap volt (docetaxel + kapecitabin) szemben a 352 nappal (csak docetaxel). Az átlagos objektív válaszarány a teljes randomizált populációban (a klinikus értékelése alapján) 41,6% (docetaxel + kapecitabin), illetve 29,7% volt (csak docetaxel); $p = 0,0058$. A betegség progressziójáig eltelt idő a docetaxel + kapecitabin karban volt jobb ($p < 0,0001$). A progresszióig eltelt középidej 186 nap (docetaxel + kapecitabin), illetve 128 nap volt (csak docetaxel).

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

Előzetes kemoterápiás kezelésben részesült betegek, sugárterápiával vagy anélkül

Egy III. fázisú vizsgálatban az előzetesen már kezelt betegeknek a progresszióig eltelt idő (12,3 hét vs. 7 hét) és a teljes 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 gyógyszerkészítmények használata ($p = 0,06$), valamint a sugárterápia ($p < 0,01$). Az általános válaszarány 6,8% volt az értékelhető betegeknek, a válasz átlagos időtartama 26,1 hét volt.

DOCETAXEL KABI platina származékokkal kombinációban előzetes kemoterápiában nem részesült betegeknek

Egy III. fázisú vizsgálatban 1218 olyan IIIB vagy IV stádiumú nem-kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő beteget vizsgáltak 70%-os, vagy annál nagyobb KPS-el, akik előzőleg nem kaptak kemoterápiás kezelést. A betegeket a következő csoportokba randomizálták: docetaxel (T) 75 mg/m² egyórás infúzióban, amit közvetlenül 75 mg/m² dózisú ciszplatinnal (Cis) követ 30-60 perces infúzióban háromhetenként; docetaxel (T) 75 mg/m² egyórás infúzióban karboplatinval kombinációban (AUC 6 mg/mlxmin) 30-60 perces infúzióban három hetente (TCis) illetve vinorelbin (V) 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 (VCis).

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

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statisztikai analízis
Összesített válaszarány (%):	31,6	24,5	Különbség: 7,1% [95% CI: 0,7, 13,5]

*A többszörös összehasonlításokhoz korrigálva, és a statisztikai tényezőkhez (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 hasonlónak, sem rosszabbnak nem bizonyult a referencia kezelésként alkalmazott VCis kombinációval összehasonlítva.

Prostata carcinoma

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma

A docetaxel prednizonnal vagy prednizolonnal való kombinációjának biztonságosságát és hatásosságát metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatarákban szenvedő betegek esetében randomizált multicentrikus fázis III vizsgálatban (TAX327) 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 végpontjait a kontroll karral szemben a következő táblázat foglalja össze:

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

[†]Réteges log rang-próba

*Statisztikai szignifikancia küszöb=0,0175

**PSA: Prostata specifikus antigén

Figyelembe véve azt a tényt, hogy a hetente adott docetaxel némileg jobb biztonságossági profilt mutatott, mint a háromhetente adott docetaxel, lehetséges, hogy bizonyos betegeknél ez előnyt jelentene a háromhetente adott docetaxelhez képest.

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

Metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinoma

STAMPEDE vizsgálat

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

Összesen 1776 férfit soroltak be az alábbi kezelési karokra:

- Szokásos kezelés + 75 mg/m² docetaxel, 3 hetenként, 6 cikluson keresztül alkalmazva
- Szokásos kezelés önmagában

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

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

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

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

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

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

^aA p-értéket a valószínűségi hányados teszt (likelihood ratio teszt) alapján számolták, a stratifikációs faktorokhoz igazították (kivéve centrumban és tervezett hormonkezelés esetén), és a vizsgálati időszak alapján stratifikálták

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

CHAARTED vizsgálat

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

- ADT + 75mg/m² docetaxel az ADT kezdetekor alkalmazva, 3 hetenként, 6 cikluson át
- ADT önmagában

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

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

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

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

95%-os CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Korrigált relatív hazard	0,61	--
95%-os CI	(0,50-0,75)	--
p-érték ^{a*}	< 0,0001	--

^a Az eseményig eltelt idő változói: rétegzett log-rank próba.

Válaszarány változói: Fisher-féle egzakt próba

* p-érték leíró céllal.

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

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

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

Gyomor adenocarcinoma

Egy multicentrikus, nyílt, 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 kockázatsökkenése 32,1% volt és összefüggött egy szignifikánsan hosszabb progresszióig eltelt idővel (p = 0,0201), a TCF kar javára. A teljes túlélés, a mortalitás kockázatának 22,7%-os csökkenésével együtt szintén szignifikánsan hosszabb volt (p = 0,0201), a TCF kar javára. A hatásossági 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 betegeknél hosszabb idő telt el a QLQ-C30 kérdőív szerint ($p = 0,0121$) az általános egészségi állapot 5%-os biztos romlásáig és hosszabb idő telt el a Karnofsky féle teljesítmény állapot ($p = 0,0088$) biztos romlásáig a CF-vel kezelt betegekkel összehasonlítva.

Fej- és nyaki carcinoma

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)
Egy fázis III, multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban (TAX323) a docetaxel indukciós kezelés hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták fej- és nyaki squamosus carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek esetén. Ebben a vizsgálatban 358 inoperábilis, lokálisan előrehaladott SCCHN-ben szenvedő, 0-ás vagy 1-es WHO performance statusú beteget randomizáltak a két kezelési kar egyikébe. A docetaxel karon 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-fluorouracilt (F) kaptak naponta (PF) 5 napon keresztül. Ezt a kezelési sémát háromhetes ciklusokban 4 kezelési cikluson keresztül alkalmazták abban az esetben, ha 2 ciklust követően legalább csekély választ (a tumor kétdimenziós módszerrel vizsgált méretének $\geq 25\%$ -os csökkenése) tapasztaltak. A kemoterápiás kezelés befejezését követően minimum 4, maximum 7 héttel, azok a betegek, akiknek a betegsége nem fejlődött tovább, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően alkalmazott (PF/RT) sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek. A locoregionalis besugárzást vagy hagyományos dózisokkal (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 összefoglalva.

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

Végpont	Docetaxel+Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
A progressziómentes túlélés középideje (hónap) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)

Végpont	Docetaxel+Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
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	
Legjobb összesített válasz a kemoterápiára (%) (95% CI) ***p-érték	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
A legjobb összesített válasz a vizsgálati kezelésre [kemoterápia ± sugárterápia] (%) (95% CI) ***p-érték	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
A válasz középideje a kemoterápia ± sugárterápiára (hónap) (95% CI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Relatív kockázati arány (95% CI) **p-érték	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Egynél kisebb relatív kockázati arány 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 haszon paraméterek

A performance status skála szerint, - melyet a fej- és nyak alskálájára alkalmaztak annak megállapítására, hogy milyen a beszéd érthetősége, étkezés nyilvános helyen, szokványos táplálkozás lehetősége, - 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 középido 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 reszekábilis daganatos betegségben szenvedtek, sebészeti 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/m² docetaxelt (T) kaptak intravénás infúzióban, majd 100 mg/m² ciszplatint (P) 30 perces – háromórás intravénás infúzió formájában, végül naponta 1000 mg/m² 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/m² ciszplatint (P) kaptak az első napon, 30 perces – háromórás intravénás infúzió formájában, majd 1000 mg/m² 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 hazard (HR) = 0,70, 95% konfidencia intervallum (CI) = 0,54 – 0,90), szignifikánsan hosszabb volt (log rang-próba, p = 0,0058) a docetaxelt tartalmazó kezelési séma esetén a PF karral összehasonlítva (túlélés középideje: 70,6 vs. 30,1 hónap), egy átlagos 41,9 hónapos követési időszak alatt. 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 rang-próba p = 0,004. A hatásossági eredményeket a következő táblázat mutatja be:

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

Végpont	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 225	Cis+5-FU n = 246
A teljes túlélés középideje (hónap): (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	
A PFS középideje (hónap): (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Relatív hazard: (95% CI) **p-érték	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
A legjobb összesített válasz a kemoterápiára (CR+PR) (%): (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p-érték	0,070	
A legjobb összesített válasz (CR + PR) a vizsgálati kezelésre [kemoterápia ± kemo- radioterápia] (%) (95%CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-érték	0,209	

Egynél kisebb relatív kockázati arány a docetaxel + ciszplatin + fluorouracil kombinációjának kedvez. 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

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 (terminális) fázisra pedig 11,1 és 17,5 óra közötti felezési idővel, 24 órán belüli mintavétel esetében. Egy további vizsgálatban, amelyben a docetaxel farmakokinetikáját értékelték a betegeknél, hasonló (75–100 mg/m²) dózisosok, de hosszabb (22 napos) időintervallum esetén, hosszabb, 91–120 óra közötti, átlagos terminális eliminációs felezési időt találtak. 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 plazmacsúcs szintet kaptak, a megfelelő AUC pedig 4,6 óra·µg/ml volt. A teljes test clearance középértéke 21 l/h/m², a dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogat 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 ¹⁴C-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 gyógyszernek 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.

Károsodott májműködés

Kis számú beteg (n = 23) esetében, akik enyhe, illetve közepes fokú májkárosodásban szenvedtek (ALAT, ASAT ≥ 1,5x és az alkalikus foszfatáz ≥ 2,5x 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 profiljához.

Ciszplatin és 5-fluoruracil

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

Prednizon és dexametazon

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

Prednizolon

Nem észlelték a prednizolonnak a docetaxel farmakokinetikájára gyakorolt hatását.

5.3 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 teszt során egérben genotoxikusnak bizonyult, aneugén mechanizmuson keresztül. 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 docetaxel patkányokban és nyulakban embriotoxikusnak és foetotoxikusnak bizonyult. A rágcsálókban végzett toxicitási vizsgálatokban észlelt, a herékre gyakorolt nemkívánatos hatások arra utalnak, hogy a docetaxel a férfiak nemzőképességét károsíthatja.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Poliszorbát 80

Vízmentes etanol

Vízmentes citromsav (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

2 év

Az injekciós üveg felnyitása után

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

Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően

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

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

Az ajánlás szerint elkészített infúziós oldat felhasználás közbeni fizikai és kémiai stabilitása nem PVC zsákban, 2-8 °C-on tárolva legfeljebb 48 órán keresztül bizonyított.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

8 ml koncentrátumot tartalmazó 10 ml-es átlátszó, szintelen, I. típusú injekciós üveg flurotec bevonatú gumidugóval, alumínium kupakkal és sárga lepattintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 db injekciós üveget tartalmaz

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

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

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

Az intravénás alkalmazás előkészítése

Az infúziós oldat elkészítése

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

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

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

Amennyiben az injekciós üvegeket hűtve tárolják, a szükséges mennyiségű DOCETAXEL KABI koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt felhasználás előtt 5 percig tartsa 25 °C alatt. Szükséges lehet több DOCETAXEL KABI oldatos infúzióhoz való koncentrátum alkalmazása a szükséges adag

beadásához. Aseptikus körülmények között, kalibrált fecskendővel vegye ki a DOCETAXEL KABI oldatos infúzióhoz való koncentrátum szükséges mennyiségét.

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

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

Amennyiben 190 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, alkalmazzon nagyobb infúziós térfogatot annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne haladja meg.

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

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

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

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/770/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. május 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. február 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum milliliterenként 20 mg vízmentes docetaxelt tartalmaz.

180 mg docetaxel 9 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

Ismert hatású segédanyag:

A koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg 4,5 ml vízmentes etanolt tartalmaz (3,55 g).
520 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A koncentrátum egy tiszta, színtelen vagy halványsárga színű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőcarcinoma

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

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

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

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

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

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

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

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

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

DOCETAXEL KABI 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 DOCETAXEL KABI prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban metasztatikus, kasztrációrezisztens prostatacarcinoma kezelésére javallt.

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

Gyomor adenocarcinoma

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

Fej- és nyaki carcinoma

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Emlő-, nem-kissejtes tüdő-, gyomor- valamint fej- és nyaki carcinoma esetén, ha nem ellenjavallt, 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).

Metasztatikus, kasztrációrezisztens 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).

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

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

A docetaxelt egy órás infúzióban kell beadni háromhetente.

Emlőcarcinoma

Az operábilis, nyirokcsomó-pozitív és nyirokcsomó-negatív emlőcarcinoma adjuváns kezelése esetén a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m², amit 1 órával az 50 mg/m² adagban alkalmazott doxorubicin és az 500 mg/m² 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 soron következő docetaxel adagokat közvetlenül a trasztuzumab infúzió befejezése után adták be, amennyiben az előző trasztuzumab adag jól tolerálható volt. A trasztuzumab adagjával és alkalmazásával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

Kapecitabinnal kombinációban a docetaxel ajánlott adagja 75 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 dózisának testfelszínnek megfelelő kiszámítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

Nem kissejtes tüdőcarcinoma elsővonalbeli kezelésére a kombinációs terápia ajánlott adagja 75 mg/m^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

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prostatacarcinoma

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

Metasztatikus, hormonszenzitív prostatacarcinoma

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

Gyomor adenocarcinoma

A docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^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 (technikailag nem reszekábilis, sebészetileg kis valószínűséggel gyógyítható és szervmegőrző célú) fej- és nyaki squamosus sejtes carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek indukciós kezelésében, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2 egyórás

intravénás infúzióban az első napon, melyet 100 mg/m² ciszplatin 30 perces – háromórás intravénás infúziója követ, végül naponta 1000 mg/m² 5-fluorouracil követi, folyamatos infúzióban az 1.-től a 4. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismétlik, 3 kezelési cikluson keresztül. A kemoterápiát követően, a betegeket sugárkezeléssel kombinált kemoterápiában kell részesíteni.

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

Az adag módosítása kezelés közben

Általánosságban

A docetaxelt akkor lehet alkalmazni, amikor a neutrophil granulocyták száma legalább 1500 sejt/mm³. Azoknál a betegeknél, akiknél a docetaxel-kezelés alatt lázas neutropenia, több mint egy hétig 500 sejt/mm³ alatti neutrophil granulocytaszám, súlyos vagy kumulatív bőrelváltozás, illetve súlyos perifériás neuropathia jelentkezik, a docetaxel adagját 100 mg/m²-ről 75 mg/m²-re és/vagy 75 mg/m²-ről 60 mg/m²-re kell csökkenteni. Amennyiben 60 mg/m² 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/m²-re kell csökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 3-as vagy 4-es fokozatú stomatitisben szenvedő betegek adagját 60 mg/m²-re kell csökkenteni.

Ciszplatinnal kombinációban

Azoknál a betegeknél, akik kezdetben 75 mg/m² docetaxelt kaptak ciszplatinnal kombinációban és akiknek a minimális thrombocytaszám 25 000 sejt/mm³ 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/m²-re kell csökkenteni. A ciszplatin dózisának módosítására vonatkozóan lásd a megfelelő alkalmazási előírást.

Kapecitabin kombináció esetén

- A kapecitabin adagolásának módosítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.
- Amennyiben először lép fel 2-es fokozatú toxicitás, ami a következő docetaxel/kapecitabin--kezelés megkezdésekor is fennáll, akkor a kezelést a toxicitás 0-1-es fokozatúvá mérséklődéséig el kell halasztani, majd az eredeti adag 100%-ával folytatható a kezelés.
- Amennyiben a ciklus során másodszor lép fel 2-es fokozatú toxicitás, illetve először lép fel 3-as fokozatú toxicitás, akkor a kezelést a toxicitás 0-1-es fokozatúvá mérséklődéséig el kell halasztani, majd a továbbiakban a docetaxel-kezelést 55 mg/m²-es dózissal kell folytatni.
- Bármely további toxicitás fellépésekor, illetve 4-es fokozatú toxicitás esetén a docetaxel adagolását abba kell hagyni.

A trasztuzumab adagjának módosításával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

Ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban

Amennyiben a G-CSF adása ellenére lázas neutropeniás esemény, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés fordul elő, a docetaxel adagját 75-ről 60 mg/m²-re kell csökkenteni. Amennyiben egymást követő szövődményes neutropeniás események fordulnak elő, a docetaxel adagját 60-ról 45 mg/m²-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.

A javasolt adag módosítása toxicitás esetén, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal (5-FU) kombinációban történő docetaxellel kezelt betegeknél:

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

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

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

Speciális betegcsoportok:

Májkárosodásban szenvedő betegek

A 100 mg/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 a 1,5-szerese fölé emelkedett, és az alkalikus foszfatázszint pedig 2,5-szer magasabb a normálérték felső határánál, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² (lásd 4.4 és 5.2 pont). Azon betegek számára, akiknek a szérum bilirubinszintje meghaladja a normálérték felső határát, és/vagy az ALT- és AST-szint 3,5-szer, az alkalikus foszfatáz szint 6-szor nagyobb a normálérték felső határánál, nem javasolt az adag csökkentése – esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

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

Gyermekek

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

A DOCETAXEL KABI-nak gyermekeknél emlőcarcinoma, nem kissejtes tüdőcarcinoma, prostatacarcinoma, gyomorcarcinoma, továbbá feji és nyaki carcinoma esetén, kivéve a II-es és III-as típusú, kevésbé differenciált nasopharyngealis carcinómát, nincs releváns alkalmazása.

Idősek

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

Az alkalmazás módja

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

4.3 Ellenjavallatok

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

1500 sejt/mm³-nél alacsonyabb kiindulási neutrophil granulocytaszámmal rendelkező betegek.

Súlyosan károsodott májműködésű betegek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

Hematológia

A docetaxel leggyakoribb mellékhatása a neutropenia. A neutrophil granulocytaszám átlagosan a 7. napon éri el a mélypontot, de ez az időszak rövidebb is lehet az erőteljesen előkezelt betegek esetén. A docetaxel terápiában részesülő valamennyi betegnél gyakran kell a vérképet ellenőrizni. A betegek docetaxel-kezelését akkor lehet újból elkezdni, ha a neutrophil granulocytaszám legalább az 1500 sejt/mm³-es szintre visszatér (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 szövődényes 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 szövődényes neutropenia (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés) kockázatának csökkentése érdekében mérlegelni kell a primer G-CSF profilaxist azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinómájuk miatt TAC adjuváns kezelésben részesülnek. A TAC terápiában részesülő betegeket gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Gastrointestinalis reakciók

Óvatosság ajánlott a neutropeniás betegeknél, különösen a gastrointestinalis komplikációk kialakulása szempontjából veszélyeztetetteknél. Bár az esetek többsége a docetaxelt tartalmazó kezelési séma első

vagy második ciklusa során fordult elő, az enterocolitis bármikor kialakulhat, és akár már a betegség kezdetének első napján halálhoz vezethet. A betegeknek gondosan figyelni kell a súlyos gastrointestinalis toxicitás korai tüneteit (lásd 4.2, 4.4 pont Hematológia, és 4.8 pont).

Túlérzékenységi reakciók

A betegeket – különösen az első és a második infúzió alatt – a túlérzékenységi reakciók miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani. A docetaxel infúzió megkezdése után néhány percen belül túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, ezért a vérnyomásmérés és a hörgőgörcs kezelésére szolgáló felszerelésnek elérhetőnek kell lennie. Túlérzékenységi reakciók bekövetkezésekor a kisebb elváltozások, mint a kipirulás vagy a helyi bőrreakciók, nem igénylik a kezelés megszakítását. A súlyos reakciók azonban – amilyen a súlyos vérnyomásmérés, a hörgőgörcs vagy a generalizált kiütés, illetve erythema – azonnal szükségessé teszik a docetaxel-kezelés abbahagyását és a megfelelő kezelés alkalmazását. Azok a betegek, akikben súlyos túlérzékenységi reakció alakult ki, nem kaphatnak ismételt docetaxel kezelést. Azoknál a betegeknek, akiknél korábban paklitaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakció alakult ki, nagyobb a kockázata a docetaxel-kezelés során kialakuló túlérzékenységgel, beleértve a súlyos túlérzékenységi reakciókat is. Ezeket a betegeket gondosan ellenőrizni kell a docetaxel-kezelés kezdeti időszakában.

Bőrreakciók

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

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

Folyadékretenció

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

Légzőrendszeri zavarok

Akut respiratórikus distressz szindrómát, interstitialis pneumóniát/pneumonitist, interstitialis tüdőbetegséget, pulmonalis fibrosist és légzési elégtelenséget jelentettek, melyek halálos kimenetelűek is lehetnek. Radiációs pneumonitis esetét jelentették egyidejűleg sugárkezelésben is részesülő betegeknek.

Amennyiben új, vagy romló pulmonalis 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/m² docetaxel monoterápiában részesülő betegekben, 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 szepszis és gastrointestinalis vérzés, továbbá a lázas neutropenia, fertőzések, thrombocytopenia, stomatitis és asthenia kialakulásának a kockázata. Ezért azoknál a betegeknek, akiknél a májfunkciós próbák emelkedett értékeket mutattak, a javasolt docetaxel adag 75 mg/m² és meg kell határozni a májfunkciós próbák értékeit az induláskor és minden egyes kezelési ciklus előtt (lásd 4.2 pont.).

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

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

Veseelégtelenségben szenvedő betegek

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

Idegrendszer

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

Kardiotoxicitás

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

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

Kamrai aritmia, beleértve a kamrai tachycardia (néha fatális kimenetelű) eseteit jelentették a docetaxelt és a doxorubicin, 5-fluorouracil és/vagy ciklofoszamid kombinált kezelést együtt kapó betegeknél. (lásd 4.8 pont).
Előzetes kardiológiai vizsgálat javasolt.

Szembetegségek

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

Második elsődleges rosszindulatú daganatok

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

Tumorlízis-szindróma

Tumorlízis-szindrómát jelentettek a docetaxel-kezeléssel kapcsolatban az első és a második ciklust követően (lásd 4.8 pont). Szorosan ellenőrizni kell azokat a betegeket, akiknél fennáll a tumorlízis-szindróma kockázata (pl. vesekárosodás, hyperuricaemia, kiterjedt daganat, gyors progresszió). A kezelés megkezdése előtt ajánlott a dehidráció korrekciója és a magas húgysavszint kezelése.

Egyéb

A fogamzóképes nőknek a docetaxel-kezelés alatt és annak befejezése után még 2 hónapig gondoskodniuk kell a fogamzásgátlásról. A férfiaknak pedig a docetaxel-kezelés alatt és annak befejezése után még 4 hónapig kell gondoskodniuk a fogamzásgátlásról (lásd 4.6 pont).

Erős CYP3A4 gátlókkal (pl. ketokonazol, itrakonazol, 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 érzékenység, láz, ill. hasmenés súlyos gyomor-bélrendszeri toxicitás előjele lehet, melyet haladéktalanul ki kell vizsgálni és kezelni kell.

Pangásos szívelégtelenség

A kezelés alatt és a követési periódusban is szükséges a pangásos szívelégtelenség tüneteinek monitorozása. Kimutatták, hogy a TAC protokoll szerint kezelt nyirokcsomó pozitív emlőkarcinómában szenvedő betegeknél a pangásos szívelégtelenség kockázata a kezelést követő első évben magasabb (lásd 4.8 és 5.1 pont).

4 vagy több pozitív nyirokcsomó

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

Idősek

Óvatosság szükséges emlőcarcinoma adjuváns kezelésekor

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

Óvatosság kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma adjuváns kezelésekor

Egy háromhetente docetaxel-kezelésben részesülő, 333 beteggel folytatott prosztata 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.

Óvatosság hormonszenzitív prosztatacarcinoma kezelésekor

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

Óvatosság gyomor adenocarcinoma kezelésekor

A gyomorrák vizsgálata során, 300 ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinált docetaxellel kezelt beteg közül (221 beteg a 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 idősekben a fiatalabb betegekkel összehasonlítva nagyobb volt a súlyos nemkívánatos események előfordulása. A következő nemkívánatos események (minden fokozat): letargia, stomatitis, neutropeniás fertőzés előfordulási aránya $\geq 10\%$ volt a 65 éves vagy idősebb betegeknél a fiatalabb betegekkel összehasonlítva.

TCF-vel kezelt időseket szigorúan ellenőrizni kell.

Segédanyagok

Etanol

Ez a készítmény 3,55 g alkoholt (etanolt) tartalmaz 9 milliliterenként, amely egyenértékű 39,5 m/V% alkohollal. A készítmény 9 ml-ében található alkoholmennyiség 88,9 ml sörnek vagy 35,6 ml bornak felel meg.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.

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

Mivel a készítményt általában lassan, több, mint 1 órán keresztül adják be, az alkohol hatása kevésbé jelentkezik.

Poliszorbát 80

Ez a gyógyszer 520 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként.

Felnőttek esetében az esetjelentések szerint a hepatotoxicitás jelei (emelkedett májenzimszintek) 35–40 mg/ttkg kumulatív napi dózisonál jelentkeznek.

Újszülötteknél 80 mg/ttkg/nap feletti poliszorbát-dózisok súlyos (halálos kimenetelű) hepatotoxicitást okoztak.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

A készítmény együttes alkalmazása propilénglikol- vagy etanoltartalmú egyéb gyógyszerekkel az etanol akkumulációjához vezethet és mellékhatásokat okozhat, különösen kisgyermekeknél, alacsony vagy éretlen metabolizációs kapacitás esetén.

Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a docetaxel metabolizmusát olyan vegyületek egyidejű alkalmazása módosíthatja, amelyek a citokróm P450-3A-t serkentik, gátolják, vagy általa metabolizálódnak (és ezáltal kompetitíven gátolhatják az enzimet), mint a ciklosporin, terfenadin,

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

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

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

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

A docetaxel, a doxorubicin és a ciklofoszfamid farmakokinetikáját együttes alkalmazásuk nem befolyásolta. Az egyetlen 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

Fogamzóképes nők/ Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A docetaxel-kezelést kapó férfiak és fogamzóképes nők figyelmét fel kell hívni arra, hogy kerüljék el a gyermeknemzést illetve a teherbeesést, valamint hogy azonnal tájékoztassák a kezelőorvost, ha ez mégis bekövetkezik.

A docetaxel genotoxikus kockázata miatt (lásd 5.3 pont), a fogamzóképes nőknek a docetaxel-kezelés alatt és annak befejezése után még 2 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. A férfiaknak pedig a docetaxel-kezelés alatt és annak befejezése után még 4 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

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 indokolt.

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.

Termékenység

Állatkísérletek azt mutatták, hogy a docetaxelnek genotoxikus hatása van és befolyásolhatja a férfi nemzőképességet (lásd 5.3 pont). Ezért, a docetaxel kezelésben részesülő férfiaknak tanácsot kell kérniük a kezelést megelőzően a spermiumok konzerválására vonatkozóan.

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Lehetséges vagy valószínű docetaxel alkalmazással 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 (TAX327), prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 1276 (744 a TAX 316 vizsgálatban és 532 a GEICAM 9805 vizsgálatban), doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 300, gyomor adenocarcinómában szenvedő (fázis III vizsgálatban 221 beteg és fázis II vizsgálatban 79 beteg) ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 174 és 251, fej- és nyaki carcinómában szenvedő, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 545 (STAMPEDE vizsgálat), prednizonnal vagy prednizolonnal, és ADT-vel kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.

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

A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból 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 nemkívánatos események súlyossága fokozódhat, ha a docetaxelt más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

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

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

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

Az alábbi nemkívánatos gyógyszerhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Túlérzékenységi reakciók általában percekkel a docetaxel infúzió megkezdését követően fordultak elő, melyek súlyossága általában enyhe vagy közepes fokú volt. A leggyakrabban tapasztalt tünetek a következők voltak: kipirulás, kiütések viszketéssel vagy anélkül, mellkasi nyomásérzés, hátfájás, nehézlégzés, valamint láz vagy hidegrázás. A súlyos reakciókat vérnyomáscsökkenés 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 bőrijelenségeket 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 jellemzi.

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 pleurális vagy perikardiális folyadékgyülem, ascites és testtömeg-gyapodás – jelentettek. A perifériás oedema rendszerint az alsó végtagokon kezdődik, és 3 kilogrammos vagy azt meghaladó súlygyapodás után válhat generalizálttá. A folyadékretenció az előfordulás és a súlyosság szempontjából kumulatív (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőkarcinómában DOCETAXEL KABI 100 mg/m² 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, melyek 1,7%-a halálos kimenetelű volt)	G4 neutropeniával összefüggő fertőzés (G3/4: 4,6%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 76,4%); Anaemia (G3/4: 8,9%); Lázas 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%); Körömrendellenességek (súlyos: 2,6%)		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (súlyos: 1,4%)	Arthralgia	

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

Lehetséges mellékhatások emlőkarcinómában DOCETAXEL KABI 100 mg/m² monoterápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: vérzéses epizódok 3/4 fokozatú thrombocytopenia-val

Idegrendszeri betegségek és tünetek

100 mg/m² docetaxel-kezelést követően a neurotoxikus mellékhatások a betegek 35,3%-ában reverzibilisek voltak. Az események 3 hónapon belül spontán reverzibilisek voltak.

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A kezelés abbahagyásáig adott kumulatív dózis 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 tüdőkarcinómában DOCETAXEL KABI 75 mg/m² 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	

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
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 bilirubinszint emelkedése a vérben (<2%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőkarinómában doxorubicinnel kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI 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

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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	A beadást követő helyi reakciók	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 bilirubinszint emelkedése a vérben (<2,5%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése a vérben (<2,5%)	G3/4 AST-szint emelkedése (<1%); G3/4 ALT-szint emelkedése (<1%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem-kissejtes tüdőrákban ciszplatinnal kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI terápia esetén

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

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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; Körömrendellenességek (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%)	A beadást követő helyi reakciók; Fájdalom	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 bilirubinszint emelkedése a vérben (2,1%); G3/4 ALT-szint emelkedése (1,3%)	G3/4 AST-szint emelkedése (<0,5%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése a vérben (0,3%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőkarcinómában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI 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 szepszis	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Paraesthesia; fejfájás; ízérzés zavara; Hypoaesthesia	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés; kötőhártyagyulladás	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek	Lymphoedema	

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
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 oedema; pyrexia; kimerültség; nyálkahártya gyulladás; fájdalom; influenzaszerű tünetek; mellkasi fájdalom; hidegrázás	Letargia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlygyarapodás	

Lehetséges mellékhatások emlőkarcinómában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisé
DOCETAXEL KABI terápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: 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 dózisé monoterápiában közismerten a betegek 97%-ánál okoz neutropeniát, 76%-ánál a legalacsonyabb vérszámok alapján ez 4-es fokozatú. A lázas neutropenia/neutropeniával járó szepszis előfordulása szintén emelkedett a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknél (23% a docetaxel önmagában történő alkalmazásakor észlelt 17%-kal szemben).

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőkarcinómában kapecitabinnal kombinált 75 mg/m² dózisé
DOCETAXEL KABI terápia esetén

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Oralis candidiasis (G3/4: <1%)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 63%); Anaemia (G3/4: 10%)	Thrombocytopenia (G3/4: 3%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 1%); Csökkent étvágy	Dehidráció (G3/4: 2%)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Ízérzés zavara (G3/4: <1%); Paresthesia (G3/4: <1%)	Szédülés; Fejfájás (G3/4: <1%); Perifériás neuropathia

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Pharyngolaryngealis fájdalom (G3/4: 2%)	Dyspnoe (G3/4: 1%); Köhögés (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4: <1%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis (G3/4: 18%); Hasmenés (G3/4: 14%); Hányinger (G3/4: 6%); Hányás (G3/4: 4%); Székrekedés (G3/4: 1%); Hasi fájdalom (G3/4: 2%); Dyspepsia	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%) Körömszínéződés; 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 oedema (G3/4: 1%)	Letargia; Fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Súlycsökkenés; G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (9%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása metasztatikus, kasztrációrezistens prosztatacarcinómában prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált 75 mg/m² dóziséis DOCETAXEL KABI terápia esetén

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzés (G3/4: 3,3%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 32%); Anaemia (G3/4: 4,9%)	Thrombocytopenia (G3/4: 0,6%); Lázás neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%) Ízérzés zavara (G3/4: 0%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés (G3/4: 0,6%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Csökkent 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%)

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása magas kockázatú, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus hormonszenzitív prosztatacarcinomában prednizonnal vagy prednizolonnal és ADT-vel kombinált 75 mg/m² dózisú TAXOTERE terápia esetén (STAMPEDE vizsgálat)

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

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

^a GETUG AFU15 vizsgálatból

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőkarcinómában doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőkarcinomás betegeknél – összevont adatok

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

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 5,0%); Stomatitis (G3/4: 6%); 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%); Körömrendellenességek (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	Amenorrhea (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 és egyéb vizsgálatok eredményei		Súlygyarapodás (G3/4: 0%); Súlycsökkenés (G3/4: 0,2%)	

Lehetséges mellékhatások emlőkarcinómában doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m² dózisu DOCETAXEL KABI adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőkarcinomás betegeknél

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

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

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

A GEICAM 9805 vizsgálatban a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) és a FAC-karon is 3 betegnél (0,6 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség a követési időszak alatt. A követési periódus végén (tényleges követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon egy betegnél sem állt fenn pangásos szívelégtelenség és

egy beteg meghalt dilatatív cardiomyopathia miatt a TAC-karon, illetve a FAC-karon 1 betegnél (0,2%) észleltek pangásos szívelégtelenséget.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

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

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

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

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

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

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

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

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

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

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

Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma

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

MedDRA – szervrendszer- adatbázis	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%)

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
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: 4,0%)	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%); Láz (G3/4: 2,3%); Folyadékretenció (súlyos/életveszélyes: 1%)	

Lehetséges mellékhatások gyomor adenocarcinómában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI 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 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL KABI terápia esetén

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 6,3%) Neutropeniás fertőzések		
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)	
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)		

MedDRA – szervrendszer adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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%)	Viszkető bőrkütiés; 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		Súlygyarapodás	

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

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

MedDRA – szervrendszer adattáza	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anaemia (G3/4: 12,4%); Thrombocytopenia (G3/4: 4,0%); Lázos 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%); Hasi 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 bőrkiütés	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 és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlycsökkenés		Súlygyarapodás

A forgalomba hozatal követő tapasztalatok

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

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Csontvelőszuppresszió és más hematológiai mellékhatásokat jelentettek. Gyakran szepszissel vagy több szervi elégtelenséggel összefüggésben fellépő disszeminált intravaszkuláris koagulációt (DIC) jelentettek.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Beszámoltak anaphylaxiás sokk egyes, néha fatális kimenetelű eseteiről. Docetaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakciókról számoltak be (gyakorisága nem ismert) olyan betegek esetén, akiknek korábban paklitaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakcióik voltak.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

Szembetegségek és szemészeti tünetek

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

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Beszámoltak ototoxicitás, hallászavar és/vagy halláscsökkenés ritka eseteiről.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

Érbetegségek és tünetek

Ritkán vénás tromboembóliás esetek előfordulásáról számoltak be.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

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

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

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

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

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

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A korábban besugárzott területeken ritkán jelentkezhet postirradiációs elváltozás.

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

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

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Az elektrolit-háztartás egyensúlyzavarának eseteiről számoltak be. Főként kiszáradáshoz, hányáshoz és tüdőgyulladáshoz társult hyponatraemia eseteit jelentették. Hypokalaemiát, hypomagnesaemiát és hypocalcaemiát figyeltek meg, általában emésztőrendszeri zavarok kapcsán, és főképp hasmenés esetén. Potenciálisan halálos kimenetelű tumorlízis-szindrómát jelentettek (gyakoriság nem ismert).

A csont és izomrendszer betegségei és tünetei

Myositist jelentettek a docetaxel-kezelés során (gyakoriság nem ismert).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport:daganatellenes szerek, növényi alkaloidok és egyéb természetes

készítmények, taxánok, ATC kód: L01CD 02

Hatásmechanizmus

A docetaxel daganatellenes szer. Hatását azáltal fejti 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 sejtsejtsoron 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

DOCETAXEL KABI doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinációban: adjuváns terápia

Operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinomás betegek (TAX 316)

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a docetaxel adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinomában és KPS (Karnofsky Performance Scale Index) $\geq 80\%$ esetén, 18-70 év közötti betegeknél. A pozitív nyirokcsomók száma (1-3,4+) alapján történő besorolást követően 1491 beteg került randomizálásra. Az egyik csoport 50 mg/m² doxorubicin és 500 mg/m² ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m² docetaxelt (TAC kar), míg a másik csoport 50 mg/m² doxorubicin adását követően 500 mg/m² fluorouracilt és 500 mg/m² ciklofoszfamidot kapott (FAC kar). Mindkét kezelési sémát háromhetente egy alkalommal alkalmazták, 6 cikluson keresztül. A docetaxel egyórás infúzióban, a többi gyógyszer intravénás bolusban került beadásra az első napon. A G-CSF szekunder profilaxisként került alkalmazásra azon betegeknél, akiknél szövődményes neutropenia (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy infekció) lépett fel. A TAC karra került betegek antibiotikum profilaxisként napi kétszer 500 mg ciprofloxacint kaptak szájon át, 10 napon át minden ciklus 5. napjától kezdődően, vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén és/vagy progeszteron receptor-pozitív betegek mindkét vizsgálati csoportban napi 20 mg tamoxifent kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 69%-ánál, ill. a FAC-kezelést kapók 72%-ánál a helyi irányelveknek megfelelően adjuváns sugárkezelést írtak elő a részvevő intézményekben. Két interim és egy végső elemzést végeztek. Az első interim elemzést 3 évvel azutánra tervezték, hogy a betegek fele beválasztása került. A második interim elemzést 400 DFS esemény regisztrálása után végezték, mely 55 hónapos követésnek felel meg. A végső elemzésre azután került sor, miután minden beteg elérte a 10 éves követési periódust (kivéve akiknél DFS eseményt jelentettek vagy idő előtt elveszték az utánkövetési időszak során). Az elsődleges hatásossági végpont a betegségmentes túlélés (DFS), míg a másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt.

Végső elemzést végeztek 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 kockázatcsökkenésnek 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 betegeknek sem a DSF, sem az OS szempontjából nem volt statisztikailag szignifikáns, az előny/kockázat arány a TAC kezelésben részesülő 4 pozitív nyirokcsomójú betegeknek a végső elemzésnél nem volt teljes egészében bizonyított.

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

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

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

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

Operábilis, nyirokcsomó-negatív, emlőcarcinómában szenvedő, kemoterápiára alkalmasnak tartott betegek (GEICAM 9805)

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a DOCETAXEL KABI adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinómában olyan betegek esetén, akik alkalmasak a kemoterápiára. Ezerhatvan, olyan beteget randomizáltak 50 mg/m² doxorubicin és 500 mg/m² ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m² DOCETAXEL KABI (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 emlőcarcinómában szenvednek, és akiknél az 1998-as St. Gallen kritériumok szerint (tumor méret >2 cm és/vagy negatív ER és PR és/vagy magas szövettani/nuclear grade (grade 2-3) és/vagy <35 év) magas a relapszus kockázata. Mindkét kezelés háromhetente egy alkalommal történt, 6 cikluson keresztül. A DOCETAXEL KABI 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 betegeknek, 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 TAC-kezelésben részesülő betegek 57,3%-ánál, ill. a FAC-kezelésben részesülők 51,2%-ánál a résztvevő 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 betegeknek 32%-kal csökkent a visszaesés kockázata a FAC-kezelésben részesülőkhöz képest (relatív hazard = 0,68, 95%-os CI (0,49-0,93), $p = 0,01$). A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a

TAC-kezelésben részesülő betegeknél 16,5%-kal csökkent a relapszus kockázata a FAC-kezelésben részesülőkhöz képest (relatív hazard = 0,84, 95%-os CI (0,65-1,08), $p = 0,1646$). A DFS adatok statisztikailag nem voltak szignifikánsak, de a tendencia még mindig a TAC-kezelés javára volt pozitív.

A medián követési periódus 77. hónapjában a teljes túlélés szignifikánsan magasabb volt a TAC-karon, a halálozási kockázatnak a FAC-karon észlelthez viszonyított 24%-os csökkenésével (relatív hazard = 0,76; 95%-os CI (0,46-1,26), $p = 0,29$). Mindazonáltal a teljes túlélés eloszlása nem különbözött szignifikánsan a két csoportban. A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél a halálozás kockázatának csökkenése 9%-os volt a FAC-kezelésben részesülő betegekéhez képest (relatív hazard = 0,91, 95%-os CI (0,63-1,32)). A túlélési ráta 93,7% volt a TAC-karon, és 91,4% a FAC-karon, a követési idő 8 éves időpontjában, valamint 91,3% a TAC-karon és 89% a FAC-karon a 10 éves követési időpontban.

A TAC-kezelés haszon/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 betegekkal végzett vizsgálatban (beválogatás szerinti „Intent-to-Treat” analízis)

Beteg alcsoportok	Betegek száma a TAC csoportban	Betegségmentes túlélés	
		Relatív hazard*	95% CI
Összesen	539	0,68	0,49-0,93
Életkor szerinti 1. kategória			
<50 év	260	0,67	0,43-1,05
≥50 év	279	0,67	0,43-1,05
Életkor szerinti 2. 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 összefüggésére utal a FAC kezeléssel összehasonlítva.

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin és ciklofoszfamid

CI = konfidencia intervallum; ER= ösztrogén receptor

PR = progesteron receptor

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

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

DOCETAXEL KABI monoterápia

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkiláló anyagra nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő beteget vizsgáltak, akik 100 mg² m docetaxelt kaptak háromhetente egyszer.

Az alkiláló anyagra nem reagáló betegeknél a docetaxelt doxorubicinnal hasonlították össze (75 mg/m² háromhetenként). Anélkül, hogy befolyásolta volna a teljes túlélést (docetaxel 15 hónap, doxorubicin 14 hónap, p = 0,38) vagy a progresszióig eltelt időt (docetaxel 27 hét, doxorubicin 23 hét, p = 0,54), a docetaxel hatására nőtt a válaszarány (52% szemben a 37%-kal, p = 0,01), és csökkent a válasz kialakulásáig eltelt idő (12 hét szemben a 23 héttel, p = 0,007). Három docetaxellel kezelt beteg (2%) hagyta abba a kezelést folyadékretenció miatt, a doxorubicinnal kezelték közül 15 beteg (9%) szakította meg a kezelést kardiális toxicitás miatt (három esetben fatális pangásos szívelégtelenség következett be).

Antraciklinre nem reagáló betegeknél a docetaxelt mitomicin-C és vinblasztin kombinációjával hasonlították össze (12 mg/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 III. fázisú vizsgálat során a docetaxel biztonságossági profilja a II. fázisú vizsgálatok során észlelttel megegyezett (lásd 4.8 pont).

Egy nyílt, multicentrikus, randomizált III. fázisú vizsgálatban a docetaxel monoterápiát és a paklitaxel terápiát hasonlították össze előrehaladott 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 meghosszabbította a progresszióig eltelt középidőt (24,6 hét vs. 15,6 hét, p < 0,01), valamint a túlélés középidéjét (15,3 hónap vs. 12,7 hónap, p = 0,03).

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

DOCETAXEL KABI doxorubicinnal kombinációban

Egy nagy, randomizált, III. fázisú 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-idő 37,3 hét volt az AT-karon (95% CI: 33,4-42,1), és 31,9 hét az AC-karon (95% CI: 27,4-36,0).
- Az átlagos válaszarány szignifikánsan magasabb volt az AT-karon, mint az AC-karon, $p = 0,009$. Az átlagos válaszarány 59,3% volt az AT-karon (95% CI: 52,8 - 65,9), és 46,5% az AC-karon (95% CI: 39,8-53,2).

Ebben a vizsgálatban az AT-karon súlyos neutropenia (90,0% vs. 68,6%), lázas neutropenia (33,3% vs. 10%), fertőzés (8% vs. 2,4%), hasmenés (7,5% vs. 1,4%), gyengeség (8,5% vs. 2,4%) és fájdalom (2,8% vs. 0%) incidenciája nagyobb volt, mint az AC-karon. Másrésről, 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 szepszisz miatt, 3 betegnél pangásos szívelégtelenség miatt).

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

DOCETAXEL KABI trastuzumabbal kombinációban

A docetaxel trastuzumabbal kombinációban történő alkalmazását olyan metasztatikus emlőcarcinomás betegeknek vizsgálták, akiknél a daganat HER2 overexpressziót mutatott, és akik előzetesen még nem részesültek metasztatikus betegség elleni kemoterápiás kezelésben. 186 beteg randomizálása történt trastuzumabbal vagy anélkül adott docetaxel (100 mg/m²) kezelésre; a betegek 60%-a részesült előzetes antraciklin alapú adjuváns kemoterápiában. A trastuzumab docetaxellel együtt történő alkalmazása attól függetlenül hatékony volt, hogy a betegek előzetesen kaptak-e adjuváns antraciklint vagy nem. A HER2 pozitivitás meghatározására alkalmazott elsődleges módszer ebben a pivotál vizsgálatban az immunhisztokémia volt (IHC). A betegek kisebb részében fluoreszcens in-situ hibridizációt végeztek (FISH). A vizsgálatban a betegek 87%-a bizonyult az IHC alapján 3+ betegségben szenvedőnek és a beválasztott betegek 95%-a volt IHC 3+ és/vagy FISH pozitív. A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összesítve:

Paraméter	Docetaxel és trastuzumab 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 középidej (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

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

² A túlélés becsült középideje

DOCETAXEL KABI kapecitabinnal kombinációban

Egy multicentrikus, randomizált, kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálat adatai támasztják alá a docetaxel kapecitabinnal történő kombinált alkalmazását lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésében előzetes antraciklint tartalmazó citotoxikus kemoterápia sikertelenségét követően. Ebben a vizsgálatban 255 beteget randomizáltak véletlenszerűen a docetaxellel (75 mg/m² egyórás infúzióban háromhetente) 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 háromhetente). A túlélés a docetaxel + kapecitabin kombinációs karban jobb volt ($p = 0,0126$). A túlélés középideje 442 nap volt (docetaxel + kapecitabin) szemben a 352 nappal (csak docetaxel). Az átlagos objektív válaszarány a teljes randomizált populációban (a klinikus értékelése alapján) 41,6% (docetaxel + kapecitabin), illetve 29,7% volt (csak docetaxel); $p = 0,0058$. A betegség progressziójáig eltelt idő a docetaxel + kapecitabin karban volt jobb ($p < 0,0001$). A progresszióig eltelt középidej 186 nap (docetaxel + kapecitabin), illetve 128 nap volt (csak docetaxel).

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

Előzetes kemoterápiás kezelésben részesült betegek, sugárterápiával vagy anélkül

Egy III. fázisú vizsgálatban az előzetesen már kezelt betegeknek a progresszióig eltelt idő (12,3 hét vs. 7 hét) és a teljes 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 gyógyszerkészítmények használata ($p = 0,06$), valamint a sugárterápia ($p < 0,01$). Az általános válaszarány 6,8% volt az értékelhető betegeknek, a válasz átlagos időtartama 26,1 hét volt.

DOCETAXEL KABI platina származékokkal kombinációban előzetes kemoterápiában nem részesült betegeknek

Egy III. fázisú vizsgálatban 1218 olyan IIIB vagy IV stádiumú nem-kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő beteget vizsgáltak 70%-os, vagy annál nagyobb KPS-el, akik előzőleg nem kaptak kemoterápiás kezelést. A betegeket a következő csoportokba randomizálták: docetaxel (T) 75 mg/m² egyórás infúzióban, amit közvetlenül 75 mg/m² dózisú ciszplatinnal (Cis) követ 30-60 perces infúzióban háromhetenként; docetaxel (T) 75 mg/m² egyórás infúzióban karboplatinval kombinációban (AUC 6 mg/mlxmin) 30-60 perces infúzióban három hetente (TCis) illetve vinorelbin (V) 25 mg/m² 610 perces infúzióban az 1., 8., 15. és 22. napon a ciklus első napján adott 100 mg/m² ciszplatinnal kombinációban 4 hetenként (VCis).

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

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statisztikai analízis
Összesített válaszarány (%):	31,6	24,5	Különbség: 7,1% [95% CI: 0,7, 13,5]

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

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

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

Prostata carcinoma

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma

A docetaxel prednizonnal vagy prednizolonnal való kombinációjának biztonságosságát és hatásosságát metastatikus, kasztrációrezisztens prosztatarákban szenvedő betegek esetében randomizált multicentrikus fázis III vizsgálatban (TAX327) 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 végpontjait a kontroll karral szemben a következő táblázat foglalja össze:

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

[†]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, hogy bizonyos betegeknél ez előnyt jelentene a háromhetente adott docetaxelhez képest.

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

Metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinoma

STAMPEDE vizsgálat

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

Összesen 1776 férfit soroltak be az alábbi kezelési karokra:

- Szokásos kezelés + 75 mg/m² docetaxel, 3 hetenként, 6 cikluson keresztül alkalmazva
- Szokásos kezelés önmagában

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

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

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

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

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

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

^aA p-értéket a valószínűségi hányados teszt (likelihood ratio teszt) alapján számolták, a stratifikációs faktorokhoz igazították (kivéve centrumban és tervezett hormonkezelés esetén), és a vizsgálati időszak alapján stratifikálták

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

CHAARTED vizsgálat

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

- ADT + 75mg/m² docetaxel az ADT kezdetekor alkalmazva, 3 hetenként, 6 cikluson át
- ADT önmagában

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

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

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

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

Medián (hónap)	33,0	19,8
95%-os CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Korrigált relatív hazard	0,61	--
95%-os CI	(0,50-0,75)	--
p-érték ^{a*}	< 0,0001	--

^a Az eseményig eltelt idő változói: rétegzett log-rank próba.

Válaszarány változói: Fisher-féle egzakt próba

* p-érték leíró céllal.

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

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

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

Gyomor adenocarcinoma

Egy multicentrikus, nyílt, 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 = 0,0201), a TCF kar javára. A teljes túlélés, a mortalitás kockázatának 22,7%-os csökkenésével együtt szintén szignifikánsan hosszabb volt (p = 0,0201), a TCF kar javára. A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összesítve.

A docetaxel hatásossága gyomor adenocarcinómában szenvedő betegek kezelésében

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 rétegezett 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 betegeknél hosszabb idő telt el a QLQ-C30 kérdőív szerint ($p = 0,0121$) az általános egészségi állapot 5%-os biztos romlásáig és hosszabb idő telt el a Karnofsky féle teljesítmény állapot ($p = 0,0088$) biztos romlásáig a CF-vel kezelt betegekkel összehasonlítva.

Fej- és nyaki carcinoma

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)
Egy fázis III, multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban (TAX323) a docetaxel indukciós kezelés hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták fej- és nyaki squamosus carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek esetén. Ebben a vizsgálatban 358 inoperábilis, lokálisan előrehaladott SCCHN-ben szenvedő, 0-ás vagy 1-es WHO performance statusú beteget randomizáltak a két kezelési kar egyikébe. A docetaxel karon 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-fluorouracilt (F) kaptak naponta (PF) 5 napon keresztül. Ezt a kezelési sémát háromhetes ciklusokban 4 kezelési cikluson keresztül alkalmazták abban az esetben, ha 2 ciklust követően legalább csekély választ (a tumor kétdimenziós módszerrel vizsgált méretének $\geq 25\%$ -os csökkenése) tapasztaltak. A kemoterápiás kezelés befejezését követően minimum 4, maximum 7 héttel, azok a betegek, akiknek a betegsége nem fejlődött tovább, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően alkalmazott (PF/RT) sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek. A locoregionalis besugárzást vagy hagyományos dózisokkal (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 összefoglalva.

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

Végpont	Docetaxel+Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
A progressziómentes túlélés középideje (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	
Legjobb összesített válasz a kemoterápiára (%) (95% CI) ***p-érték	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
A legjobb összesített válasz a vizsgálati kezelésre [kemoterápia ± sugárterápia] (%) (95% CI) ***p-érték	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
A válasz középideje a kemoterápia ± sugárterápiára (hónap) (95% CI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Relatív kockázati arány (95% CI) **p-érték	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Egynél kisebb relatív kockázati arány 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 haszon paraméterek

A performance status skála szerint, - melyet a fej- és nyak alskálájára alkalmaztak annak megállapítására, hogy milyen a beszéd érthetősége, étkezés nyilvános helyen, szokványos táplálkozás lehetősége, - 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 középidej 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 (TAX 324) értékelték lokálisan előrehaladott fej- és nyaki squamosus

carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek esetén. Ebben a vizsgálatban, 501 lokálisan előrehaladott SCCHN-ben szenvedő, 0-ás vagy 1-es WHO performance statusú beteget randomizáltak a két kezelési kar egyikébe. A vizsgálati betegpopuláció olyan betegekből állt, akik technikailag nem reszekábilis daganatos betegségben szenvedtek, sebészetileg kis valószínűséggel voltak gyógyíthatók, és akiknél célként szerepelt a szerv megőrzése. A biztonságosság és a hatásosság értékelése kizárólag a túlélési végpontok alapján történt és a szerv megőrzésének sikerességét formálisan nem értékelték. A docetaxel karon szereplő betegek, az első napon 75 mg/m² docetaxelt (T) kaptak intravénás infúzióban, majd 100 mg/m² ciszplatint (P) 30 perces – háromórás intravénás infúzió formájában, végül naponta 1000 mg/m² 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/m² ciszplatint (P) kaptak az első napon, 30 perces – háromórás intravénás infúzió formájában, majd 1000 mg/m² 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 hazard (HR) = 0,70, 95% konfidencia intervallum (CI) = 0,54 – 0,90), szignifikánsan hosszabb volt (log rang-próba, p = 0,0058) a docetaxelt tartalmazó kezelési séma esetén a PF karral összehasonlítva (túlélés középideje: 70,6 vs. 30,1 hónap), egy átlagos 41,9 hónapos követési időszak alatt. 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 rang-próba p = 0,004. A hatásossági eredményeket a következő táblázat mutatja be:

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

Végpont	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 225	Cis+5-FU n = 246
A teljes túlélés középideje (hónap): (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	
A PFS középideje (hónap): (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Relatív hazard: (95% CI) **p-érték	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
A legjobb összesített válasz a kemoterápiára (CR+PR) (%): (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p-érték	0,070	

Végpont	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 225	Cis+5-FU n = 246
A legjobb összesített válasz (CR + PR) a vizsgálati kezelésre [kemoterápia ± kemo-radioterápia] (%) (95%CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-érték	0,209	

Egynél kisebb relatív kockázati arány a docetaxel + ciszplatin + fluorouracil kombinációjának kedvez.

Egynél kisebb relatív házard 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

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 (terminális) fázisra pedig 11,1 és 17,5 óra közötti felezési idővel, . 24 órán belüli mintavétel esetében. Egy további vizsgálatban, amelyben a docetaxel farmakokinetikáját értékelték a betegeknél, hasonló (75–100 mg/m²) dózisok, de hosszabb (22 napos) időintervallum esetén, hosszabb, 91–120 óra közötti, átlagos terminális eliminációs felezési időt találtak 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 plazmacsúcs szintet kaptak, a megfelelő AUC pedig 4,6 óra·µg/ml volt. A teljes test clearance középértéke 21 l/h/m², a dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogat 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 ¹⁴C-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 gyógyszernek 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.

Károsodott májműködés

Kis számú beteg (n = 23) esetében, akik enyhe, illetve közepes fokú májkárosodásban szenvedtek (ALAT, ASAT ≥ 1,5x és az alkalikus foszfatáz ≥ 2,5x 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 profiljához.

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 prednizolonnak a docetaxel farmakokinetikájára gyakorolt hatását.

5.3 Preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A docetaxel karcinogén potenciálját nem tanulmányozták.

A docetaxel *in vitro* micronucleus és kromoszóma aberrációs próbákban a CHO-K1 sejtekben, és *in vivo* micronucleus teszt során egérben genotoxikusnak bizonyult, aneugén mechanizmuson keresztül. 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 docetaxel patkányokban és nyulakban embriotoxikusnak és foetotoxikusnak bizonyult. A rágszálókban végzett toxicitási vizsgálatokban észlelt, a herékre gyakorolt nemkívánatos hatások arra utalnak, hogy a docetaxel a férfiak nemzőképességét károsíthatja.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Poliszorbát 80

Vízmentes etanol

Vízmentes citromsav (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

2 év

Az injekciós üveg felnyitása után

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

Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően

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

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

Az ajánlás szerint elkészített infúziós oldat felhasználás közbeni fizikai és kémiai stabilitása nem PVC zsákban, 2-8 °C-on tárolva legfeljebb 48 órán keresztül bizonyított.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A hígított gyógyszerre vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

9 ml koncentrátumot tartalmazó 10 ml-es átlátszó, színtelen, I. típusú injekciós üveg flurotec bevonatú gumidugóval, alumínium kupakkal és narancssárga lepattintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 db injekciós üveget tartalmaz

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

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

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

Az intravénás alkalmazás előkészítése

Az infúziós oldat elkészítése

NE használjon egyéb olyan docetaxel tartalmú gyógyszerkészítményt ezzel a gyógyszerrel együtt (DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).

A DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot NEM szükséges oldószerrel előzetesen feloldani, a készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra.

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

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

A „DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml”-t tartalmazó injekciós üvegben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.

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

Amennyiben 190 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, alkalmazzon nagyobb infúziós térfogatot annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne haladja meg.

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

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

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

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/770/004

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. május 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. február 23.

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**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic Safety Update, PSUR)**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket (PSUR-okat) a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai 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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum milliliterenként 20 mg vízmentes docetaxelt tartalmaz.
20 mg docetaxel 1 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 80, vízmentes etanol (további információért lásd a mellékelt tájékoztatót),
vízmentes citromsav (a pH beállításához)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg, 20 mg/1 ml

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

Infúziós oldathoz adható.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás

Egyszer használatos injekciós üveg.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-n 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**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/770/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

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

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK INJEKCIÓS ÜVEG

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

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel
Intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

20 mg/1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 80, vízmentes etanol (további információért lásd a mellékelt tájékoztatót),
vízmentes citromsav (a pH beállításához)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg, 80 mg/4 ml

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

Infúziós oldathoz adható.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás

Egyszer használatos injekciós üveg.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-n 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**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/770/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

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

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK INJEKCIÓS ÜVEG

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

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel
Intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

80 mg/4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel

2. HATÓANYAG(OK) NEVE

A koncentrátum milliliterenként 20 mg vízmentes docetaxelt tartalmaz.
120 mg docetaxel 6 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 80, vízmentes etanol (további információért lásd a mellékelt tájékoztatót), vízmentes citromsav (a pH beállításához)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg, 120 mg/6 ml

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

Infúziós oldathoz adható.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás

Egyszer használatos injekciós üveg

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-n 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**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/770/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

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

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

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

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

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel
Intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

120 mg/6 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 80, vízmentes etanol (további információért lásd a mellékelt tájékoztatót),
vízmentes citromsav (a pH beállításához)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg, 160 mg/8 ml

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

Infúziós oldathoz adható.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás

Egyszer használatos injekciós üveg.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-n 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**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/770/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

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

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK INJEKCIÓS ÜVEG

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

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel
Intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

160 mg/8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum milliliterenként 20 mg vízmentes docetaxelt tartalmaz.
180 mg docetaxel 9 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 80, vízmentes etanol (további információért lásd a mellékelt tájékoztatót),
vízmentes citromsav (a pH beállításához)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg, 180 mg/9 ml

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

Infúziós oldathoz adható.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt beteg tájékoztatót!

Intravénás alkalmazás

Egyszer használatos injekciós üveg.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-n 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**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/770/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

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

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK INJEKCIÓS ÜVEG

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

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel
Intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

180 mg/9 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz docetaxel

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, kórházi gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a DOCETAXEL KABI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a DOCETAXEL KABI alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a DOCETAXEL KABI-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a DOCETAXEL KABI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A gyógyszer neve DOCETAXEL KABI. A DOCETAXEL KABI hatóanyaga a docetaxel, amit a tisztafelelőből állítanak elő.

A docetaxel a taxoidok csoportjába tartozó daganatellenes gyógyszer.

A DOCETAXEL KABI infúziót kezelőorvosa a rosszindulatú emlődaganat, a tüdődaganat bizonyos formájának (nem-kissejtes tüdődaganat), prosztata-, gyomor- vagy fej- és nyaki daganat kezelésére rendelte Önnek.

- Az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL KABI önmagában vagy doxorubicinnal, trasztuzumabbal, illetve kapecitabinnal együtt alkalmazható.
- Nyirokcsomó érintettségrel járó vagy nyirokcsomó érintettség nélküli korai emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL KABI doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- Tüdődaganat kezelésére a DOCETAXEL KABI önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztatadaganat kezelésére a DOCETAXEL KABI prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.
- Áttétet képező gyomordaganat kezelésére, a DOCETAXEL KABI ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.
- Fej- és nyaki daganat kezelésére, a DOCETAXEL KABI ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható

2. Tudnivalók a DOCETAXEL KABI alkalmazása előtt

Ön nem kaphat DOCETAXEL KABI-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a docetaxelre vagy a DOCETAXEL KABI (6. pontban felsorolt)

- egyéb összetevőjére.
- ha a fehérvérsejt száma túl alacsony.
- ha súlyos májkárosodásban szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

Tájékoztassa azonnal kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha hasi fájdalom vagy hasi érzékenység, hasmenés, végbélvérzés, véres széklet vagy láz jelentkezik. Ezek a tünetek egy súlyos emésztőrendszeri toxicitás első tünetei lehetnek, amely halálos lehet. Kezelőorvosának azonnal foglalkoznia kell ezekkel.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha látási problémái vannak. Látási problémák, különösen homályos látás esetén azonnal meg kell vizsgálni a szemét és a látását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha korábban paklitaxel-kezeléstől allergiás reakciói alakultak ki.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha szívproblémái vannak.

Ha Önnél heveny vagy rosszabbodó tüdő probléma (láz, légszomj vagy köhögés) alakul ki, kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Kezelőorvosa azonnal leállíthatja az Ön kezelését.

A DOCETAXEL KABI infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazon) kell szednie a DOCETAXEL KABI infúzió egyes mellékhatásai, elsősorban az allergiás reakciók és a folyadékviisszatartás (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.

Súlyos bőrreakciókat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxikus epidermális nekrolízist (TEN), és akut generalizált exantematózus pusztulózist (AGEP) jelentettek a DOCETAXEL KABI-val kapcsolatban:

- SJS/TEN tünetei lehetnek a hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőrre bármely részén (köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén), kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.
- AGEP tünete lehet a bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés (a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve), valamint lázzal járó hólyagos elváltozások.

Ha Önnél súlyos bőrreakciók vagy a fentiek bármelyike jelentkezik, azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A DOCETAXEL KABI-kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnek veseproblémái vannak vagy a vérében magas a húgysav szintje.

A DOCETAXEL KABI alkoholt tartalmaz. Beszélje meg kezelőorvosával, ha Ön alkoholfüggőségben, epilepsziában vagy májkárosodásban szenved. Lásd még a “A DOCETAXEL KABI etanolt (alkoholt) tartalmaz” pontot alább.

Egyéb gyógyszerek és a DOCETAXEL KABI

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása. Beszéljen orvosával vagy gyógyszerészával, ha más gyógyszert is szed.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a kórházi gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ez azért szükséges, mert lehet, hogy a DOCETAXEL KABI vagy egyéb alkalmazott készítmény nem a vártnak megfelelően hat, és nagyobb valószínűséggel jelentkezhet Önnél mellékhatás. A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Kérje kezelőorvosa tanácsát mielőtt bármilyen gyógyszert rendelnek Önnek.

Ha Ön terhes vagy szoptat, beszéljen orvosával vagy gyógyszerészával a gyógyszer használata előtt.

A DOCETAXEL KABI NEM adható, ha Ön terhes, kivéve, ha kezelőorvosa szerint egyértelműen indokolt.

Nem szabad teherbe esnie a gyógyszeres kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 2 hónapig. Hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 2 hónapig, mivel a DOCETAXEL KABI káros lehet a születendő gyermekre. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A DOCETAXEL KABI-kezelés ideje alatt nem szabad szoptatnia.

Ha Ön férfi és DOCETAXEL KABI-kezelésben részesül, nem szabad a kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 4 hónapig a gyermeket nemzenie, és hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Javasolt tanácsot kérnie a kezelés előtt a spermiumok kezelés előtti konzerválását illetően, mivel a docetaxel megváltoztathatja a férfi nemzőképességet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítményben található alkohol mennyisége befolyással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Ennek oka, hogy befolyásolhatja az ítélőképességet és a reakcióidejét.

Ennek a gyógyszernek olyan mellékhatásait tapasztalhatja, amelyek ronthatják az Ön gépjárművezetéshez, az eszközök használatához vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4. pont Lehetséges mellékhatások). Amennyiben így történik, ne vezessen járművet és ne használjon eszközöket vagy ne kezeljen gépeket, mielőtt ezt megbeszélte volna kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy kórházi gyógyszerészával.

A DOCETAXEL KABI etanolt (alkoholt) tartalmaz.

Ez a készítmény 395 mg alkoholt (etanolt) tartalmaz milliliterenként, amely egyenértékű 39,5 m/V% alkohollal. A készítmény 9 ml-ében található alkoholmennyiség 88,9 ml sörnek vagy 35,6 ml bornak felel meg.

A készítményben található alkohol hatással lehet gyermekekre. Ebben az esetben álmoság és megváltozott viselkedés jelentkezhet. Megváltoztathatja a koncentrációs képességüket, és fizikai aktivitásukat.

Ha Ön májbetegségben vagy epilepsziában szenved, használat előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha Ön alkoholfüggőségben szenved, használat előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy

gyógyszerését.

A DOCETAXEL KABI poliszorbát 80-at tartalmaz.

Ez a gyógyszer 520 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. A poliszorbátok hatással lehetnek a májra.

Kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát, ha Ön májbetegségben szenved.

Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a DOCETAXEL KABI-t?

A DOCETAXEL KABI-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni

Szokásos adag

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

Az alkalmazás módja

A DOCETAXEL KABI-t vénába adott infúzió formájában kapja meg (intravénás alkalmazás).

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 DOCETAXEL KABI-kezelésre adott választól függően megváltoztathatja az adagolást vagy az infúziók gyakoriságát. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenés, a szájnyalkahártya kisebbedése, zsibbadás vagy bizsergés és tűszúrászerű érzés, láz fordul elő, és adja át neki a vérvizsgálati eredményét. Ilyen információ lehetővé teszi az orvos számára, hogy eldöntse, szükséges-e az adag csökkentése. Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, vagy a kórházi gyógyszerészt.

4. Lehetséges mellékhatások

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

Kezelőorvosa ezeket meg fogja beszélni Önnel, és el fogja magyarázni Önnek a kezelés lehetséges kockázatát és előnyeit.

A kizárólag DOCETAXEL KABI-ra vonatkozó leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: a vörösvértestek vagy a fehérvértestek számának csökkenése, kopaszság, hányinger, hányás, sebek a szájnyalkahártyán, hasmenés és gyengeség.

A mellékhatások súlyossága fokozódhat, ha a DOCETAXEL KABI-t más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

Az infúzió beadása közben a kórházban az alábbi allergiás reakciók fordulhatnak elő (10 kezelt betegből több mint 1 esetén észlelhető):

- kipirulás, bőrreakciók, viszketés
- mellkasi nyomásérzés, nehézlégzés
- láz, ill. hidegrázás
- hátfájás
- alacsony vérnyomás.

További súlyos reakciók is jelentkezhetnek.

Ha Önnek volt paklitaxellel kapcsolatos allergiás reakciója, akkor a docetaxelnél is tapasztalhat allergiás reakciót, ami súlyosabb formában jelentkezhet.

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

A DOCETAXEL KABI infúziók beadása közötti időszakban változó előfordulási gyakorisággal és az Önnél alkalmazott, különböző gyógyszerek kombinációjától függően az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori: (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- fertőzések, a vörösvértestek (anémia), fehérvértestek (amelyek a fertőzések elleni védekezésben játszanak fontos szerepet) vagy vérlemezkék számának csökkenése
- láz: amennyiben jelentkezik, azonnal jelezze kezelőorvosának
- allergiás reakciók a fent leírtaknak megfelelően
- az étvágy elvesztése (kóros étvágytalanság)
- álmatlanság
- zsibbadás vagy bizsergés az ujjakban, illetve ízületi- vagy izomfájdalmak
- fejfájás
- az ízérzés megváltozása
- szemgyulladás vagy fokozott könnyezés
- duzzanat, mely a nyirokrendszer nem megfelelő működéséből adódik
- légzési nehézség
- orrfolyás, a torok és az orr gyulladása, köhögés
- orrvérzés
- fekélyek a szájban
- gyomorpanaszok, beleértve a hányingert, a hányást, a hasmenést és a székrekedést
- hasi fájdalom
- emésztési zavar
- hajhullás: a kezelés befejezése után az esetek többségében ismét megindul a normális hajnövekedés. Esetenként (gyakorisága nem ismert) folyamatosan fennálló hajhullást tapasztaltak.
- 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 menstruáció ciklusának megváltozása vagy elmaradása
- kéz- és lábduzzanat
- fáradtság, influenzaszerű tünetek
- súlygyarapodás, illetve súlycsökkenés
- felső légúti fertőzés.

Gyakori (10 beteg közül 1 beteget érinthet):

- a száj gombás fertőzése
- folyadékvesztés
- szédülés
- halláskárosodás
- vérnyomáscsökkenés, szabálytalan vagy gyors szívverés
- szívelégtelenség
- nyelőcsőgyulladás
- szájszárazság
- nehéz vagy fájdalmas nyelés
- vérzés
- a májenzim-szintek emelkedése (ezért van szükség a rendszeres vérvizsgálatra)
- vércukorszint emelkedés (cukorbetegség/diabétesz)
- a vér kálium, kalcium, és/vagy foszfátszintjének csökkenése.

Nem gyakori (100 beteg közül 1 beteget érinthet):

- ájulás
- az infúzió beadási helyén bőrreakciók, érgyulladás, duzzanat
- a vékony- vagy a vastagbél gyulladása, bélátfűródás
- vérrögzépződés
- akut mieloid leukémia és mielodiszplázias szindróma (vérképző rendszert érintő rákos betegségek) jelentkezhet olyan betegeknél, akiknél a docetaxelt bizonyos, rákbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.

Ritka (1000 beteg közül 1 beteget érinthet):

- a vastag- vagy a vékonybél gyulladása, mely halálos lehet (gyakoriság nem ismert), bélfalátfűródás.

Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- intersticiális tüdőbetegség (a tüdő köhögést és légzési nehezítettséget okozó gyulladása. A tüdőgyulladás akkor is kialakulhat, amikor a docetaxel-kezelést sugárterápiával együtt alkalmazzák)
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzőes eredetű gyulladása)
- 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) és/vagy magnéziumtartalmának csökkenése (az elektrolit-háztartás egyensúlyának zavarai).
- kamrai ritmuszavar vagy kamrai tahikardia (szabálytalan és/vagy szapora szívverésként nyilvánul meg, súlyos légszomj, szédülés, és/vagy ájulás). A tünetek némelyike súlyos lehet. Ha ez előfordul, azonnal értesítse kezelőorvosát
- az injekció beadását követően, a korábbi beadás helyén fellépő reakció.
- non-Hodgkin limfóma (az immunrendszert érintő rákos betegség) és egyéb rákos betegségek jelentkezhetnek olyan betegeknél, akiknél a docetaxelt bizonyos, rákbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.
- Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és toxikus epidermális nekrolízis (TEN) (hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőre bármely részén [köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén], kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.)
- akut generalizált exantematózus pusztulózis (AGEP) (bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés [a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve], valamint lázzal járó hólyagos elváltozások.)
- tumorlízis-szindróma, egy súlyos betegség, amit vérvizsgálati eredmények, mint például emelkedett húgysav-, kálium- és foszforszint, és csökkent kalciumszint, alapján diagnosztizálnak, és a következő tünetekkel jár: görcsrohamok, veseelégtelenség (csökkent mennyiségű vagy sötétebb vizelet) és szívritmuszavarok. Ha ilyet észlel, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.
- az izmok gyulladása (miozitisz - meleg, vörös, duzzadt izmok - ami izomfájdalommal és gyengeséggel jár).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a DOCETAXEL KABI-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, ill. 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.

Az injekciós üveg felnyitása után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felbontást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége, általában 25 °C alatt tárolva, ez nem lehet hosszabb, mint 6 óra, melybe beleértendő az 1 órás infúzió beadási időtartam is.

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

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a DOCETAXEL KABI?

- A készítmény hatóanyaga a vízmentes docetaxel. A koncentrátum oldatos infúzióhoz milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 80, vízmentes etanol (lásd 2. pont) és vízmentes citromsav (a pH beállításához)

Milyen a DOCETAXEL KABI külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A DOCETAXEL KABI koncentrátum oldatos infúzióhoz egy tiszta, színtelen vagy halványsárga színű oldat.

1 ml koncentrátumot tartalmazó, 6 ml-es, átlátszó, színtelen, I. típusú injekciós üveg fluotec bevonatú gumidugóval, alumínium kupakkal és zöld lepattintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 injekciós üvegben 1 ml koncentrátumot tartalmaz (20 mg docetaxel)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

Gyártó

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Németország

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembernek szólnak:

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ A DOCETAXEL KABI 20 MG/1 ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ

Olvassa el az útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a DOCETAXEL KABI infúziós oldatot!

Ajánlások a biztonságos kezeléshez

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

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

Az intravénás alkalmazás előkészítése:

Az infúziós oldat elkészítése

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

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

- Minden injekciós üveg csak egyszeri használatra alkalmas és felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége. Szükséges lehet több Docetaxel Kabi 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazása a szükséges adag beadásához. Például 140 mg docetaxelhez 7 ml docetaxel koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt kell felhasználni.
- Aszeptikus körülmények között, kalibrált fecskendővel vegye ki az oldatos infúzióhoz való koncentrátumból a szükséges mennyiséget.

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

- Ezután egyszerre injektálja be a Docetaxel Kabi oldatos infúzióhoz való koncentrátumot az 5%-os glükóz oldatot vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba. Amennyiben 190 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, alkalmazzon nagyobb infúziós térfogatot annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne haladja meg.
- Az infúziós zsákban vagy palackban lévő infúziós oldatot kézzel, ringató mozdulatokkal össze kell keverni.
- Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni és az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a feloldást / hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.
A docetaxel infúziós oldatot ajánlás szerint hozzáadva az infúziós zsák tartalmához, az oldat 25 °C alatt tárolva 6 órán keresztül stabil marad. Hat órán belül fel kell használni (beleértve azt az egy órás időtartamot is, ameddig az intravénás infúzió beadása tart).
A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.
- Mint minden parenterális készítményt, az infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

Megsemmisítés:

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz docetaxel

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, kórházi gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

3. Milyen típusú gyógyszer a DOCETAXEL KABI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
4. Tudnivalók a DOCETAXEL KABI alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a DOCETAXEL KABI-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a DOCETAXEL KABI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A gyógyszer neve DOCETAXEL KABI. A DOCETAXEL KABI hatóanyaga a docetaxel, amit a tiszafa leveléből állítanak elő.

A docetaxel a taxoidok csoportjába tartozó daganatellenes gyógyszer.

A DOCETAXEL KABI infúziót kezelőorvosa a rosszindulatú emlődaganat, a tüdődaganat bizonyos formájának (nem-kissejtes tüdődaganat), prosztatata-, gyomor- vagy fej- és nyaki daganat kezelésére rendelte Önnek.

- Az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL KABI önmagában vagy doxorubicinnal, trasztuzumabbal, illetve kapecitabinnal együtt alkalmazható.
- Nyirokcsomó érintettséggel járó vagy nyirokcsomó érintettség nélküli korai emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL KABI doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- Tüdődaganat kezelésére a DOCETAXEL KABI önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztatadaganat kezelésére a DOCETAXEL KABI prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.
- Áttétet képező gyomordaganat kezelésére, a DOCETAXEL KABI ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.
- Fej- és nyaki daganat kezelésére, a DOCETAXEL KABI ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.

2. Tudnivalók a DOCETAXEL KABI alkalmazása előtt

Ön nem kaphat DOCETAXEL KABI-t:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

Tájékoztassa azonnal kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha hasi fájdalom vagy hasi érzékenység, hasmenés, végbélvérzés, véres széklet vagy láz jelentkezik. Ezek a tünetek egy súlyos emésztőrendszeri toxicitás első tünetei lehetnek, amely halálos lehet. Kezelőorvosának azonnal foglalkoznia kell ezekkel.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha látási problémái vannak. Látási problémák, különösen homályos látás esetén azonnal meg kell vizsgálni a szemét és a látását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha korábban paklitaxel-kezeléstől allergiás reakciói alakultak ki.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha szívproblémái vannak.

Ha Önnél heveny vagy rosszabbodó tüdő probléma (láz, légszomj vagy köhögés) alakul ki, kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Kezelőorvosa azonnal leállíthatja az Ön kezelését.

A DOCETAXEL KABI infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazon) kell szednie a DOCETAXEL KABI infúzió egyes mellékhatásai, elsősorban az allergiás reakciók és a folyadékviisszatartás (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.

Súlyos bőrreakciókat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxikus epidermális nekrolízist (TEN), és akut generalizált exantematózus pusztulózist (AGEP) jelentettek a DOCETAXEL KABI -val kapcsolatban:

- SJS/TEN tünetei lehetnek a hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőrre bármely részén (köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén), kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.
- AGEP tünete lehet a bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés (a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve), valamint lázzal járó hólyagos elváltozások.

Ha Önnél súlyos bőrreakciók vagy a fentiek bármelyike jelentkezik, azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A DOCETAXEL KABI-kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnek veseproblémái vannak vagy a vérében magas a húgysav szintje.

A DOCETAXEL KABI alkoholt tartalmaz. Beszélje meg kezelőorvosával, ha Ön alkoholfüggőségben, epilepsziában vagy májkárosodásban szenved. Lásd még a “A DOCETAXEL KABI etanolt (alkoholt) tartalmaz” pontot alább.

Egyéb gyógyszerek és a DOCETAXEL KABI

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása. Beszéljen orvosával vagy gyógyszerészával, ha más gyógyszert is szed.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a kórházi gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ez azért szükséges, mert lehet, hogy a DOCETAXEL KABI vagy egyéb alkalmazott készítmény nem a vártnak megfelelően hat, és nagyobb valószínűséggel jelentkezhet Önnél mellékhatás. A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Kérje kezelőorvosa tanácsát mielőtt bármilyen gyógyszert rendelnek Önnek

Ha Ön terhes vagy szoptat, beszéljen orvosával vagy gyógyszerészével a gyógyszer használata előtt.

A DOCETAXEL KABI NEM adható, ha Ön terhes, kivéve, ha kezelőorvosa szerint egyértelműen indokolt.

Nem szabad teherbe esnie a gyógyszeres kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 2 hónapig. Hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 2 hónapig, mivel a DOCETAXEL KABI káros lehet a születendő gyermekre. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A DOCETAXEL KABI-kezelés ideje alatt nem szabad szoptatnia.

Ha Ön férfi és DOCETAXEL KABI-kezelésben részesül, nem szabad a kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 4 hónapig a gyermeket nemzenie és hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Javasolt tanácsot kérnie a kezelés előtt a spermiumok kezelés előtti konzerválását illetően, mivel a docetaxel megváltoztathatja a férfi nemzőképességet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítményben található alkohol mennyisége befolyással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Ennek oka, hogy befolyásolhatja az ítélőképességét és a reakcióidejét.

Ennek a gyógyszernek olyan mellékhatásait tapasztalhatja, amelyek ronthatják az Ön gépjárművezetéshez, az eszközök használatához vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4. pont Lehetséges mellékhatások). Amennyiben így történik, ne vezessen járművet és ne használjon eszközöket vagy ne kezeljen gépeket, mielőtt ezt megbeszélte volna kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy kórházi gyógyszerészével.

A DOCETAXEL KABI etanolt (alkoholt) tartalmaz.

Ez a készítmény 1,58 g alkoholt (etanolt) tartalmaz milliliterenként, amely egyenértékű 39,5 ml/V% alkohollal. A készítmény 9 ml-ében található alkoholmennyiség 88,9 ml sörnek vagy 35,6 ml bornak felel meg.

A készítményben található alkohol hatással lehet gyermekekre. Ebben az esetben álmoság és megváltozott viselkedés jelentkezhet. Megváltoztathatja a koncentrációs képességüket, és fizikai aktivitásukat.

Ha Ön májbetegségben vagy epilepsziában szenved, használat előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha Ön alkoholfüggőségben szenved, használat előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A DOCETAXEL KABI poliszorbát 80-at tartalmaz.

Ez a gyógyszer 520 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként. A poliszorbátok allergiás reakciót

okozhatnak. A poliszorbátok hatással lehetnek a májra.

Kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát, ha Ön májbetegségben szenved.

Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a DOCETAXEL KABI-t?

A DOCETAXEL KABI-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni

Szokásos adag

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

Az alkalmazás módja

A DOCETAXEL KABI-t vénába adott infúzió formájában kapja meg (intravénás alkalmazás). 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 DOCETAXEL KABI-kezelésre adott választól függően megváltoztathatja az adagolást vagy az infúziók gyakoriságát. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenés, a szájnyalkahártya kisebbedése, zsibbadás vagy bizsergés és tűszúrásszerű érzés, láz fordul elő, és adja át neki a vérvizsgálati eredményét. Ilyen információ lehetővé teszi az orvos számára, hogy eldöntse, szükséges-e az adag csökkentése. Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, vagy a kórházi gyógyszerészt.

4. Lehetséges mellékhatások

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

Kezelőorvosa ezeket meg fogja beszélni Önnel, és el fogja magyarázni Önnek a kezelés lehetséges kockázatát és előnyeit.

A kizárólag DOCETAXEL KABI-ra vonatkozó leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: a vörösvértestek vagy a fehérvértestek számának csökkenése, kopaszság, hányinger, hányás, sebek a szájnyalkahártyán, hasmenés és gyengeség.

A mellékhatások súlyossága fokozódhat, ha a DOCETAXEL KABI-t más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

Az infúzió beadása közben a kórházban az alábbi allergiás reakciók fordulhatnak elő (10 kezelt betegből több mint 1 esetén észlelhető):

- kipirulás, bőrreakciók, viszketés
- mellkasi nyomásérzés, nehézlégzés
- láz, ill. hidegrázás
- hátfájás
- alacsony vérnyomás.

További súlyos reakciók is jelentkezhetnek.

Ha Önnek volt paklitaxellel kapcsolatos allergiás reakciója, akkor a docetaxelnél is tapasztalhat allergiás reakciót, ami súlyosabb formában jelentkezhet.

A kezelés ideje alatt a kórházi személyzet folyamatosan fogja állapotát ellenőrizni. Azonnal

tájékoztassa őket, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

A DOCETAXEL KABI infúziók beadása közötti időszakban változó előfordulási gyakorisággal és az Önnél alkalmazott, különböző gyógyszerek kombinációjától függően az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori: (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- fertőzések, a vörösvértestek (anémia), fehérvértestek (amelyek a fertőzések elleni védekezésben játszanak fontos szerepet) vagy vérlemezkék számának csökkenése
- láz: amennyiben jelentkezik, azonnal jelezze kezelőorvosának
- allergiás reakciók a fent leírtaknak megfelelően
- az étvágy elvesztése (kóros étvágytalanság)
- álmatlanság
- zsibbadás vagy bizsergés az ujjakban, illetve ízületi- vagy izomfájdalmak
- fejfájás
- az ízérzés megváltozása
- szemgyulladás vagy fokozott könnyezés
- duzzanat, mely a nyirokrendszer nem megfelelő működéséből adódik
- légzési nehézség
- orrfolyás, a torok és az orr gyulladása, köhögés
- orrvérzés
- fekélyek a szájban
- gyomorpanaszok, beleértve a hányingert, a hányást, a hasmenést és a székrekedést
- hasi fájdalom
- emésztési zavar
- hajhullás: a kezelés befejezése után az esetek többségében ismét megindul a normális hajnövekedés. Esetenként (gyakorisága nem ismert) folyamatosan fennálló hajhullást tapasztaltak.
- 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 menstruáció ciklusának megváltozása vagy elmaradása
- kéz- és lábduzzanat
- fáradtság, influenzaszerű tünetek
- súlygyarapodás, illetve súlycsökkenés felső légúti fertőzés.

Gyakori (10 beteg közül 1 beteget érinthet):

- a száj gombás fertőzése
- folyadékvesztés
- szédülés
- halláskárosodás
- vérnyomáscsökkenés, szabálytalan vagy gyors szívverés
- szívelégtelenség
- nyelőcsőgyulladás
- szájszárazság
- nehéz vagy fájdalmas nyelés
- vérzés
- a májenzim-szintek emelkedése (ezért van szükség a rendszeres vérvizsgálatra)
- vércukorszint emelkedés (cukorbetegség/diabétesz);
- a vér kálium, kalcium, és/vagy foszfátszintjének csökkenése.

Nem gyakori (100 beteg közül 1 beteget érinthet):

- ájulás
- az infúzió beadási helyén bőrreakciók, érgyulladás, duzzanat
- a vékony- vagy a vastagbél gyulladása, bélátfűródés
- vérrögzépződés

- akut mieloid leukémia és mielodiszpláziás szindróma (vérképző rendszert érintő rákos betegségek) jelentkezhet olyan betegeknél, akiknél a docetaxelt bizonyos, rákbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.

Ritka (1000 beteg közül 1 beteget érinthet):

- a vastag- vagy a vékonybél gyulladása, mely halálos lehet (gyakoriság nem ismert), bélfalátfúródás.

Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- intersticiális tüdőbetegség (a tüdő köhögést és légzési nehezítettséget okozó gyulladása. A tüdőgyulladás akkor is kialakulhat, amikor a docetaxel-kezelést sugárterápiával együtt alkalmazzák)
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzőes eredetű gyulladása)
- 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) és/vagy magnéziumtartalmának csökkenése (az elektrolit-háztartás egyensúlyának zavarai)
- kamrai ritmuszavar vagy kamrai tahikardia (szabálytalan és/vagy szapora szívverésként nyilvánul meg, súlyos légszomj, szédülés, és/vagy ájulás). A tünetek némelyike súlyos lehet. Ha ez előfordul, azonnal értesítse kezelőorvosát
- az injekció beadását követően, a korábbi beadás helyén fellépő reakció.
- non-Hodgkin limfóma (az immunrendszert érintő rákos betegség) és egyéb rákos betegségek jelentkezhetnek olyan betegeknél, akiknél a docetaxelt bizonyos, rákbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák
- Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és toxikus epidermális nekrolízis (TEN) (hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőre bármely részén [köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén], kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.)
- akut generalizált exantematózus pusztulózis (AGEP) (bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés [a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve], valamint lázzal járó hólyagos elváltozások.)
- tumorlízis-szindróma, egy súlyos betegség, amit vérvizsgálati eredmények, mint például emelkedett húgysav-, kálium- és foszforszint, és csökkent kalciumszint, alapján diagnosztizálnak, és a következő tünetekkel jár: görcsrohamok, veseelégtelenség (csökkent mennyiségű vagy sötétebb vizelet) és szívritmuszavarok. Ha ilyet észlel, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.
- az izmok gyulladása (miozitisz - meleg, vörös, duzzadt izmok - ami izomfájdalommal és gyengeséggel jár).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a DOCETAXEL KABI-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, ill. 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.

Az injekciós üveg felnyitása után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felbontást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége, általában 25 °C alatt tárolva, ez nem lehet hosszabb, mint 6 óra, melybe beleértendő az 1 órás infúzió beadási időtartam is.

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

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a DOCETAXEL KABI?

- A készítmény hatóanyaga a vízmentes docetaxel. A koncentrátum oldatos infúzióhoz milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 80, vízmentes etanol (lásd 2. pont) és vízmentes citromsav (a pH beállításához)

Milyen a DOCETAXEL KABI külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A DOCETAXEL KABI koncentrátum oldatos infúzióhoz egy tiszta, színtelen vagy halványsárga színű oldat.

4 ml koncentrátumot tartalmazó, 6 ml-es, átlátszó, színtelen, I. típusú injekciós üveg flurotec bevonatú gumidugóval, alumínium kupakkal és kék lepattintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 injekciós üvegben 4 ml koncentrátumot tartalmaz (80 mg docetaxel)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

Gyártó

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Németország

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembernek szólnak:

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ A DOCETAXEL KABI 80 MG/4 ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ

Olvassa el az útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a DOCETAXEL KABI infúziós oldatot!

Ajánlások a biztonságos kezeléshez

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

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

Az intravénás alkalmazás előkészítése:

Az infúziós oldat elkészítése

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

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

- Minden injekciós üveg csak egyszeri használatra alkalmas és felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége. Szükséges lehet több Docetaxel Kabi 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazása a szükséges adag beadásához. Például 140 mg docetaxelhez 7 ml docetaxel koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt kell felhasználni.
- Aszeptikus körülmények között, kalibrált fecskendővel vegye ki az oldatos infúzióhoz való koncentrátumból a szükséges mennyiséget.

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

- Ezután egyszerre injektálja be a Docetaxel Kabi oldatos infúzióhoz való koncentrátumot az 5%-os glükóz oldatot vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba. Amennyiben 190 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, alkalmazzon nagyobb infúziós térfogatot annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne haladja meg.
- Az infúziós zsákban vagy palackban lévő infúziós oldatot kézzel, ringató mozdulatokkal össze kell keverni.
- Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni és az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a feloldást / hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.
A docetaxel infúziós oldatot ajánlás szerint hozzáadva az infúziós zsák tartalmához, az oldat 25 °C alatt tárolva 6 órán keresztül stabil marad. Hat órán belül fel kell használni (beleértve azt az egy órás időtartamot is, ameddig az intravénás infúzió beadása tart).
A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.
- Mint minden parenterális készítményt, az infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

Megsemmisítés:

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz docetaxel

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, kórházi gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a DOCETAXEL KABI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a DOCETAXEL KABI alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a DOCETAXEL KABI-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a DOCETAXEL KABI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A gyógyszer neve DOCETAXEL KABI. A DOCETAXEL KABI hatóanyaga a docetaxel, amit a tiszafa leveléből állítanak elő.

A docetaxel a taxoidok csoportjába tartozó daganatellenes gyógyszer.

A DOCETAXEL KABI infúziót kezelőorvosa a rosszindulatú emlődaganat, a tüdődaganat bizonyos formájának (nem-kissejtes tüdődaganat), prosztatata-, gyomor- vagy fej- és nyaki daganat kezelésére rendelte Önnek.

- Az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL KABI önmagában vagy doxorubicinnal, trasztuzumabbal, illetve kapecitabinnal együtt alkalmazható.
- Nyirokcsomó érintettséggel járó vagy nyirokcsomó érintettség nélküli korai emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL KABI doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- Tüdődaganat kezelésére a DOCETAXEL KABI önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztatadaganat kezelésére a DOCETAXEL KABI prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.
- Áttétet képező gyomordaganat kezelésére, a DOCETAXEL KABI ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.
- Fej- és nyaki daganat kezelésére, a DOCETAXEL KABI ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.

2. Tudnivalók a DOCETAXEL KABI alkalmazása előtt

Ön nem kaphat DOCETAXEL KABI-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a docetaxelre vagy a DOCETAXEL KABI egyéb összetevőjére.
- ha a fehérvérsejt száma túl alacsony.

- ha súlyos májkárosodásban szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

Tájékoztassa azonnal kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha hasi fájdalom vagy hasi érzékenység, hasmenés, végbélvérzés, véres széklet vagy láz jelentkezik. Ezek a tünetek egy súlyos emésztőrendszeri toxicitás első tünetei lehetnek, amely halálos lehet. Kezelőorvosának azonnal foglalkoznia kell ezekkel.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha látási problémái vannak. Látási problémák, különösen homályos látás esetén azonnal meg kell vizsgálni a szemét és a látását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha korábban paklitaxel-kezeléstől allergiás reakciói alakultak ki.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha szívproblémái vannak.

Ha Önnél heveny vagy rosszabbodó tüdő probléma (láz, légszomj vagy köhögés) alakul ki, kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Kezelőorvosa azonnal leállíthatja az Ön kezelését.

A DOCETAXEL KABI infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazon) kell szednie a DOCETAXEL KABI infúzió egyes mellékhatásai, elsősorban az allergiás reakciók és a folyadékviSSzatartás (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.

Súlyos bőrreakciókat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxikus epidermális nekrolízist (TEN), és akut generalizált exantematózus pusztulózist (AGEP) jelentettek a DOCETAXEL KABI -val kapcsolatban:

- SJS/TEN tünetei lehetnek a hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőrre bármely részén (köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén), kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.
- AGEP tünete lehet a bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés (a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve), valamint lázzal járó hólyagos elváltozások.

Ha Önnél súlyos bőrreakciók vagy a fentiek bármelyike jelentkezik, azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A DOCETAXEL KABI-kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnek veseproblémái vannak vagy a vérében magas a húgysav szintje.

A DOCETAXEL KABI alkoholt tartalmaz. Beszélje meg kezelőorvosával, ha Ön alkoholfüggőségben, epilepsziában vagy májkárosodásban szenved. Lásd még a “A DOCETAXEL KABI etanolt (alkoholt) tartalmaz” pontot alább.

Egyéb gyógyszerek és a DOCETAXEL KABI

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása. Beszéljen orvosával vagy gyógyszerészével, ha más gyógyszert is szed.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a kórházi gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ez azért szükséges, mert lehet, hogy a DOCETAXEL KABI vagy egyéb alkalmazott készítmény nem a vártnak megfelelően hat, és nagyobb valószínűséggel jelentkezhet Önnél mellékhatás. A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Kérje kezelőorvosa tanácsát mielőtt bármilyen gyógyszert rendelnek Önnek

Ha Ön terhes vagy szoptat, beszéljen orvosával vagy gyógyszerészával a gyógyszer használata előtt.

A DOCETAXEL KABI NEM adható, ha Ön terhes, kivéve, ha kezelőorvosa szerint egyértelműen indokolt.

Nem szabad teherbe esnie a gyógyszeres kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 2 hónapig. Hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 2 hónapig, mivel a DOCETAXEL KABI káros lehet a születendő gyermekre. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A DOCETAXEL KABI-kezelés ideje alatt nem szabad szoptatnia.

Ha Ön férfi és DOCETAXEL KABI-kezelésben részesül, nem szabad a kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 4 hónapig a gyermeket nemzenie és hatékony fogamzásgátló módusert kell alkalmaznia. Javasolt tanácsot kérnie a kezelés előtt a spermiumok konzerválását illetően, mivel a docetaxel megváltoztathatja a férfi nemzőképességet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítményben található alkohol mennyisége befolyással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Ennek oka, hogy befolyásolhatja az ítélőképességét és a reakcióidejét.

Ennek a gyógyszernek olyan mellékhatásait tapasztalhatja, amelyek ronthatják az Ön gépjárművezetéshez, az eszközök használatához vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4. pont Lehetséges mellékhatások). Amennyiben így történik, ne vezessen járművet és ne használjon eszközöket vagy ne kezeljen gépeket, mielőtt ezt megbeszélte volna kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy kórházi gyógyszerészával.

A DOCETAXEL KABI etanolt (alkoholt) tartalmaz.

Ez a készítmény 2,37 g alkoholt (etanolt) tartalmaz milliliterenként, amely egyenértékű 39,5 ml/V% alkohollal. A készítmény 9 ml-ében található alkoholmennyiség 88,9 ml sörnek vagy 35,6 ml bornak felel meg.

A készítményben található alkohol hatással lehet gyermekekre. Ebben az esetben álmoság és megváltozott viselkedés jelentkezhet. Megváltoztathatja a koncentrációs képességüket, és fizikai aktivitásukat.

Ha Ön májbetegségben vagy epilepsziában szenved, használat előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha Ön alkoholfüggőségben szenved, használat előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A DOCETAXEL KABI poliszorbát 80-at tartalmaz.

Ez a gyógyszer 520 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként. A poliszorbátok allergiás reakciót

okozhatnak. A poliszorbátok hatással lehetnek a májra.

Kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát, ha Ön májbetegségben szenved.

Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a DOCETAXEL KABI-t?

A DOCETAXEL KABI-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni

Szokásos adag

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

Az alkalmazás módja

A DOCETAXEL KABI-t vénába adott infúzió formájában kapja meg (intravénás alkalmazás). 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 DOCETAXEL KABI-kezelésre adott választól függően megváltoztathatja az adagolást vagy az infúziók gyakoriságát. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenés, a szájnyálkahártya kisebbedése, zsibbadás vagy bizsergés és tűszúrásszerű érzés, láz fordul elő, és adja át neki a vérvizsgálati eredményét. Ilyen információ lehetővé teszi az orvos számára, hogy eldöntse, szükséges-e az adag csökkentése. Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, vagy a kórházi gyógyszerészt.

4. Lehetséges mellékhatások

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

Kezelőorvosa ezeket meg fogja beszélni Önnel, és el fogja magyarázni Önnek a kezelés lehetséges kockázatát és előnyeit.

A kizárólag DOCETAXEL KABI-ra vonatkozó leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: a vörösvértestek vagy a fehérvértestek számának csökkenése, kopaszság, hányinger, hányás, sebek a szájnyálkahártyán, hasmenés és gyengeség.

A mellékhatások súlyossága fokozódhat, ha a DOCETAXEL KABI-t más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

Az infúzió beadása közben a kórházban az alábbi allergiás reakciók fordulhatnak elő (10 kezelt betegből több mint 1 esetén észlelhető):

- kipirulás, bőrreakciók, viszketés
- mellkasi nyomásérzés, nehézlégzés
- láz, ill. hidegrázás
- hátfájás
- alacsony vérnyomás.

További súlyos reakciók is jelentkezhetnek.

Ha Önnek volt paklitaxellel kapcsolatos allergiás reakciója, akkor a docetaxelnél is tapasztalhat allergiás reakciót, ami súlyosabb formában jelentkezhet.

A kezelés ideje alatt a kórházi személyzet folyamatosan fogja állapotát ellenőrizni. Azonnal

tájékoztassa őket, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

A DOCETAXEL KABI infúziók beadása közötti időszakban változó előfordulási gyakorisággal és az Önnél alkalmazott, különböző gyógyszerek kombinációjától függően az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori: (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- fertőzések, a vörösvértestek (anémia), fehérvértestek (amelyek a fertőzések elleni védekezésben játszanak fontos szerepet) vagy vérlemezkék számának csökkenése
- láz: amennyiben jelentkezik, azonnal jelezze kezelőorvosának
- allergiás reakciók a fent leírtaknak megfelelően
- az étvágy elvesztése (kóros étvágytalanság)
- álmatlanság
- zsibbadás vagy bizsergés az ujjakban, illetve ízületi- vagy izomfájdalmak
- fejfájás
- az ízérzés megváltozása
- szemgyulladás vagy fokozott könnyezés
- duzzanat, mely a nyirokrendszer nem megfelelő működéséből adódik
- légzési nehézség
- orrfolyás, a torok és az orr gyulladása, köhögés
- orrvérzés
- fekélyek a szájban
- gyomorpanaszok, beleértve a hányingert, a hányást, a hasmenést és a székrekedést
- hasi fájdalom
- emésztési zavar
- hajhullás: a kezelés befejezése után az esetek többségében ismét megindul a normális hajnövekedés. Esetenként (gyakorisága nem ismert) folyamatosan fennálló hajhullást tapasztaltak.
- 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 menstruáció ciklusának megváltozása vagy elmaradása
- kéz- és lábduzzanat
- fáradtság, influenzaszerű tünetek
- súlygyarapodás, illetve súlycsökkenés
- felső légúti fertőzés.

Gyakori (10 beteg közül 1 beteget érinthet):

- a száj gombás fertőzése
- folyadékvesztés
- szédülés
- halláskárosodás
- vérnyomáscsökkenés, szabálytalan vagy gyors szívverés
- szívelégtelenség
- nyelőcsőgyulladás
- szájszárazság
- nehéz vagy fájdalmas nyelés
- vérzés
- a májenzim-szintek emelkedése (ezért van szükség a rendszeres vérvizsgálatra)
- vércukorszint emelkedés (cukorbetegség/diabétesz);
- a vér kálium, kalcium, és/vagy foszfátszintjének csökkenése.

Nem gyakori (100 beteg közül 1 beteget érinthet):

- ájulás
- az infúzió beadási helyén bőrreakciók, érgyulladás, duzzanat
- a vékony- vagy a vastagbél gyulladása, bélátfűródés

- vérrögképződés
- akut mieloid leukémia és mielodiszplázias szindróma (vérképző rendszert érintő rákos betegségek) jelentkezhet olyan betegeknél, akiknél a docetaxelt bizonyos, rákbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.

Ritka (1000 beteg közül 1 beteget érinthet):

- a vastag- vagy a vékonybél gyulladása, mely halálos lehet (gyakoriság nem ismert), bélfalátfúródás.

Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- intersticiális tüdőbetegség (a tüdő köhögést és légzési nehezítettséget okozó gyulladása. A tüdőgyulladás akkor is kialakulhat, amikor a docetaxel-kezelést sugárterápiával együtt alkalmazzák)
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzőes eredetű gyulladása)
- 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) és/vagy magnéziumtartalmának csökkenése (az elektrolit-háztartás egyensúlyának zavarai)
- kamrai ritmuszavar vagy kamrai tahikardia (szabálytalan és/vagy szapora szívverésként nyilvánul meg, súlyos légszomj, szédülés, és/vagy ájulás). A tünetek némelyike súlyos lehet. Ha ez előfordul, azonnal értesítse kezelőorvosát
- az injekció beadását követően, a korábbi beadás helyén fellépő reakció.
- non-Hodgkin limfóma (az immunrendszert érintő rákos betegség) és egyéb rákos betegségek jelentkezhetnek olyan betegeknél, akiknél a docetaxelt bizonyos, rákbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák
- Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és toxikus epidermális nekrolízis (TEN) (hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőre bármely részén [köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén], kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.)
- akut generalizált exantematózus pusztulózis (AGEP) (bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés [a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve], valamint lázzal járó hólyagos elváltozások.)
- tumorlízis-szindróma, egy súlyos betegség, amit vérvizsgálati eredmények, mint például emelkedett húgysav-, kálium- és foszforszint, és csökkent kalciumszint, alapján diagnosztizálnak, és a következő tünetekkel jár: görcsrohamok, veseelégtelenség (csökkent mennyiségű vagy sötétebb vizelet) és szívritmuszavarok. Ha ilyet észlel, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.
- az izmok gyulladása (miozitisz - meleg, vörös, duzzadt izmok - ami izomfájdalommal és gyengeséggel jár).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a DOCETAXEL KABI-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, ill. Felh.) után ne

alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejáratí idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az injekciós üveg felnyitása után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felbontást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége, általában 25 °C alatt tárolva, ez nem lehet hosszabb, mint 6 óra, melybe beleértendő az 1 órás infúzió beadási időtartam is.

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

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe 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 DOCETAXEL KABI?

- A készítmény hatóanyaga a vízmentes docetaxel. A koncentrátum oldatos infúzióhoz milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 80, vízmentes etanol (lásd 2. pont) és vízmentes citromsav (a pH beállításához)

Milyen a DOCETAXEL KABI külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A DOCETAXEL KABI koncentrátum oldatos infúzióhoz egy tiszta, színtelen vagy halványsárga színű oldat.

6 ml koncentrátumot tartalmazó, 6 ml-es, átlátszó, színtelen, I. típusú injekciós üveg flurotec bevonatú gumidugóval, alumínium kupakkal és piros lepattintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 injekciós üvegben 6 ml koncentrátumot tartalmaz (120 mg docetaxel)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

Gyártó

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély

jogosultjának helyi képviselőjéhez:

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembernek szólnak:

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ A DOCETAXEL KABI 120 MG/6 ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ

Olvassa el az útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a DOCETAXEL KABI infúziós oldatot!

Ajánlások a biztonságos kezeléshez

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

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

Az intravénás alkalmazás előkészítése:

Az infúziós oldat elkészítése

NE használjon egyéb olyan docetaxel tartalmú gyógyszert ezzel a gyógyszerrel együtt (DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).

A DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot NEM szükséges oldószernel előzetesen feloldani, a készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra.

- Minden injekciós üveg csak egyszeri használatra alkalmas és felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége. Szükséges lehet több Docetaxel Kabi 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazása a szükséges adag beadásához. Például 140 mg docetaxelhez 7 ml docetaxel koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt kell felhasználni.
- Aszeptikus körülmények között, kalibrált fecskendővel vegye ki az oldatos infúzióhoz való koncentrátumból a szükséges mennyiséget.

A „DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml”-t tartalmazó injekciós üvegben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.

- Ezután egyszerre injektálja be a Docetaxel Kabi oldatos infúzióhoz való koncentrátumot az 5%-os glükóz oldatot vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba. Amennyiben 190 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, alkalmazzon nagyobb infúziós térfogatot annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne haladja meg.
- Az infúziós zsákban vagy palackban lévő infúziós oldatot kézzel, ringató mozdulatokkal össze kell keverni.
- Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni és az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a feloldást / hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.
A docetaxel infúziós oldatot ajánlás szerint hozzáadva az infúziós zsák tartalmához, az oldat 25 °C alatt tárolva 6 órán keresztül stabil marad. Hat órán belül fel kell használni (beleértve azt az egy órás időtartamot is, ameddig az intravénás infúzió beadása tart).
A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.
- Mint minden parenterális készítményt, az infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

Megsemmisítés:

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz docetaxel

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, kórházi gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a DOCETAXEL KABI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a DOCETAXEL KABI alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a DOCETAXEL KABI-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a DOCETAXEL KABI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A gyógyszer neve DOCETAXEL KABI. A DOCETAXEL KABI hatóanyaga a docetaxel, amit a tiszafa leveléből állítanak elő.

A docetaxel a taxoidok csoportjába tartozó daganatellenes gyógyszer.

A DOCETAXEL KABI infúziót kezelőorvosa a rosszindulatú emlődaganat, a tüdődaganat bizonyos formájának (nem-kissejtes tüdődaganat), prosztata-, gyomor- vagy fej- és nyaki daganat kezelésére rendelte Önnek.

- Az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL KABI önmagában vagy doxorubicinnal, trasztuzumabbal, illetve kapecitabinnal együtt alkalmazható.
- Nyirokcsomó érintettséggel járó vagy nyirokcsomó érintettség nélküli korai emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL KABI doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- Tüdődaganat kezelésére a DOCETAXEL KABI önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztatadaganat kezelésére a DOCETAXEL KABI prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.
- Áttétet képező gyomordaganat kezelésére, a DOCETAXEL KABI ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.
- Fej- és nyaki daganat kezelésére, a DOCETAXEL KABI ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.

2. Tudnivalók a DOCETAXEL KABI alkalmazása előtt

Ön nem kaphat DOCETAXEL KABI-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a docetaxelre vagy a DOCETAXEL KABI egyéb összetevőjére.
- ha a fehérvérsejt száma túl alacsony.

- ha súlyos májkárosodásban szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Minden DOCETAXEL KABI-kezelés előtt vörvizsgálatokat fognak Önnél végezni, hogy ellenörizzék, a DOCETAXEL KABI-kezeléshez szükséges számú vértesttel és megfelelő májműködéssel rendelkezik-e. Fehérvérsajt rendellenesség esetén, ezzel összefüggő lázat vagy fertőzést tapasztalhat.

Tájékoztassa azonnal kezelörvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha hasi fájdalom vagy hasi érzékenység, hasmenés, végbélvérzés, véres széklet vagy láz jelentkezik. Ezek a tünetek egy súlyos emésztörrendszeri toxicitás első tünetei lehetnek, amely halálos lehet. Kezelörvosának azonnal foglalkoznia kell ezekkel.

Tájékoztassa kezelörvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha látási problémái vannak. Látási problémák, különösen homályos látás esetén azonnal meg kell vizsgálni a szemét és a látását.

Tájékoztassa kezelörvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha korábban paklitaxel-kezeléstől allergiás reakciói alakultak ki.

Tájékoztassa kezelörvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha szívproblémái vannak.

Ha Önnél heveny vagy rosszabbodó tüdő probléma (láz, légszomj vagy köhögés) alakul ki, kérjük, azonnal értesitse kezelörvosát, kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Kezelörvosa azonnal leállíthatja az Ön kezelését.

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

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

Súlyos bőrreakciókat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxikus epidermális nekrolízist (TEN), és akut generalizált exantematózus pusztulózist (AGEP) jelentettek a DOCETAXEL KABI -val kapcsolatban:

- SJS/TEN tünetei lehetnek a hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőrre bármely részén (köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén), kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.
- AGEP tünete lehet a bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés (a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve), valamint lázzal járó hólyagos elváltozások.

Ha Önnél súlyos bőrreakciók vagy a fentiek bármelyike jelentkezik, azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelörvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A DOCETAXEL KABI-kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelörvosát, kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnek veseproblémái vannak vagy a vérében magas a húgysav szintje.

A DOCETAXEL KABI alkoholt tartalmaz. Beszélje meg kezelörvosával, ha Ön alkoholfüggőségben, epilepsziában vagy májkárosodásban szenved. Lásd még a “A DOCETAXEL KABI etanolt (alkoholt) tartalmaz” pontot alább.

Egyéb gyógyszerek és a DOCETAXEL KABI

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

Beszéljen orvosával vagy gyógyszerészével, ha más gyógyszert is szed.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a kórházi gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ez azért szükséges, mert lehet, hogy a DOCETAXEL KABI vagy egyéb alkalmazott készítmény nem a vártan megfelelően hat, és nagyobb valószínűséggel jelentkezhet Önnél mellékhatás. A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Kérje kezelőorvosa tanácsát mielőtt bármilyen gyógyszert rendelnek Önnek

Ha Ön terhes vagy szoptat, beszéljen orvosával vagy gyógyszerészével a gyógyszer használata előtt.

A DOCETAXEL KABI NEM adható, ha Ön terhes, kivéve, ha kezelőorvosa szerint egyértelműen indokolt.

Nem szabad teherbe esnie a gyógyszeres kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 2 hónapig. Hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 2 hónapig, mivel a DOCETAXEL KABI káros lehet a születendő gyermekre. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A DOCETAXEL KABI-kezelés ideje alatt nem szabad szoptatnia.

Ha Ön férfi és DOCETAXEL KABI-kezelésben részesül, nem szabad a kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 4 hónapig a gyermeket nemzenie és hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Javasolt tanácsot kérnie a kezelés előtt a spermiumok konzerválását illetően, mivel a docetaxel megváltoztathatja a férfi nemzőképességet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítményben található alkohol mennyisége befolyással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Ennek oka, hogy befolyásolhatja az ítélőképességét és a reakcióidejét.

Ennek a gyógyszernek olyan mellékhatásait tapasztalhatja, amelyek ronthatják az Ön gépjárművezetéshez, az eszközök használatához vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4. pont Lehetséges mellékhatások). Amennyiben így történik, ne vezessen járművet és ne használjon eszközöket vagy ne kezeljen gépeket, mielőtt ezt megbeszélte volna kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy kórházi gyógyszerészével.

A DOCETAXEL KABI etanolt (alkoholt) tartalmaz.

Ez a készítmény 3,16 g alkoholt (etanolt) tartalmaz milliliterenként, amely egyenértékű 39,5 m/V% alkohollal. A készítmény 9 ml-ében található alkoholmennyiség 88,9 ml sörnek vagy 35,6 ml bornak felel meg.

A készítményben található alkohol hatással lehet gyermekekre. Ebben az esetben álmoság és megváltozott viselkedés jelentkezhet. Megváltoztathatja a koncentrációs képességüket, és fizikai aktivitásukat.

Ha Ön májbetegségben vagy epilepsziában szenved, használat előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha Ön alkoholfüggőségben szenved, használat előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A DOCETAXEL KABI poliszorbát 80-at tartalmaz.

Ez a gyógyszer 520 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. A poliszorbátok hatással lehetnek a májra.

Kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát, ha Ön májbetegségben szenved.

Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a DOCETAXEL KABI-t?

A DOCETAXEL KABI-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni

Szokásos adag

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

Az alkalmazás módja

A DOCETAXEL KABI-t vénába adott infúzió formájában kapja meg (intravénás alkalmazás). 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 DOCETAXEL KABI-kezelésre adott választól függően megváltoztathatja az adagolást vagy az infúziók gyakoriságát. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenés, a szájnyálkahártya kisebbedése, zsibbadás vagy bizsergés és tűszúrásszerű érzés, láz fordul elő, és adja át neki a vérvizsgálati eredményét. Ilyen információ lehetővé teszi az orvos számára, hogy eldöntse, szükséges-e az adag csökkentése. Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, vagy a kórházi gyógyszerészt.

4. Lehetséges mellékhatások

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

Kezelőorvosa ezeket meg fogja beszélni Önnel, és el fogja magyarázni Önnek a kezelés lehetséges kockázatát és előnyeit.

A kizárólag DOCETAXEL KABI-ra vonatkozó leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: a vörösvértestek vagy a fehérvértestek számának csökkenése, kopaszság, hányinger, hányás, sebek a szájnyálkahártyán, hasmenés és gyengeség.

A mellékhatások súlyossága fokozódhat, ha a DOCETAXEL KABI-t más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

Az infúzió beadása közben a kórházban az alábbi allergiás reakciók fordulhatnak elő (10 kezelt betegből több mint 1 esetén észlelhető):

- kipirulás, bőrreakciók, viszketés
- mellkasi nyomásérzés, nehézlégzés
- láz, ill. hidegrázás
- hátfájás
- alacsony vérnyomás.

További súlyos reakciók is jelentkezhetnek.

Ha Önnek volt paklitaxellel kapcsolatos allergiás reakciója, akkor a docetaxelnél is tapasztalhat allergiás reakciót, ami súlyosabb formában jelentkezhet.

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

A DOCETAXEL KABI infúziók beadása közötti időszakban változó előfordulási gyakorisággal és az Önnél alkalmazott, különböző gyógyszerek kombinációjától függően az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori: (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- fertőzések, a vörösvértestek (anémia), fehérvértestek (amelyek a fertőzések elleni védekezésben játszanak fontos szerepet) vagy vérlemezkék számának csökkenése
- láz: amennyiben jelentkezik, azonnal jelezze kezelőorvosának
- allergiás reakciók a fent leírtaknak megfelelően
- az étvágy elvesztése (kóros étvágytalanság)
- álmatlanság
- zsibbadás vagy bizsergés az ujjakban, illetve ízületi- vagy izomfájdalmak
- fejfájás
- az ízérzés megváltozása
- szemgyulladás vagy fokozott könnyezés
- duzzanat, mely a nyirokrendszer nem megfelelő működéséből adódik
- légzési nehézség
- orrfolyás, a torok és az orr gyulladása, köhögés
- orrvérzés
- fekélyek a szájban
- gyomorpanaszok, beleértve a hányingert, a hányást, a hasmenést és a székrekedést
- hasi fájdalom
- emésztési zavar
- hajhullás: a kezelés befejezése után az esetek többségében ismét megindul a normális hajnövekedés. Esetenként (gyakorisága nem ismert) folyamatosan fennálló hajhullást tapasztaltak.
- 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 menstruáció ciklusának megváltozása vagy elmaradása
- kéz- és lábduzzanat
- fáradtság, influenzaszerű tünetek
- súlygyarapodás, illetve súlycsökkenés
- felső légúti fertőzés.

Gyakori (10 beteg közül 1 beteget érinthet):

- a száj gombás fertőzése
- folyadékvesztés
- szédülés
- halláskárosodás
- vérnyomáscsökkenés, szabálytalan vagy gyors szívverés
- szívelégtelenség
- nyelőcsőgyulladás
- szájszárazság
- nehéz vagy fájdalmas nyelés
- vérzés
- a májenzim-szintek emelkedése (ezért van szükség a rendszeres vérvizsgálatra)
- vércukorszint emelkedés (cukorbetegség/diabétesz);
- a vér kálium, kalcium, és/vagy foszfátszintjének csökkenése.

Nem gyakori (100 beteg közül 1 beteget érinthet):

- ájulás

- az infúzió beadási helyén bőrreakciók, érgyulladás, duzzanat
- a vékony- vagy a vastagbél gyulladása, bélátfűródás
- vérrögképződés
- akut mieloid leukémia és mielodiszplázias szindróma (vérképző rendszert érintő rákos betegségek) jelentkezhet olyan betegeknél, akiknél a docetaxelt bizonyos, rákbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.

Ritka (1000 beteg közül 1 beteget érinthet):

- a vastag- vagy a vékonybél gyulladása, mely halálos lehet (gyakoriság nem ismert), bélfalátfűródás.

Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- intersticiális tüdőbetegség (a tüdő köhögést és légzési nehezítettséget okozó gyulladása. A tüdőgyulladás akkor is kialakulhat, amikor a docetaxel-kezelést sugárterápiával együtt alkalmazzák)
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzőes eredetű gyulladása)
- 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) és/vagy magnéziumtartalmának csökkenése (az elektrolit-háztartás egyensúlyának zavarai).
- kamrai ritmuszavar vagy kamrai tahikardia (szabálytalan és/vagy szapora szívverésként nyilvánul meg, súlyos légszomj, szédülés, és/vagy ájulás). A tünetek némelyike súlyos lehet. Ha ez előfordul, azonnal értesítse kezelőorvosát
- az injekció beadását követően, a korábbi beadás helyén fellépő reakció.
- non-Hodgkin limfóma (az immunrendszeret érintő rákos betegség) és egyéb rákos betegségek jelentkezhetnek olyan betegeknél, akiknél a docetaxelt bizonyos, rákbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák
- Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és toxikus epidermális nekrolízis (TEN) (hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőrre bármely részén [köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén], kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.)
- akut generalizált exantematózus pusztulózis (AGEP) (bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés [a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve], valamint lázzal járó hólyagos elváltozások.)
- tumorlízis-szindróma, egy súlyos betegség, amit vérvizsgálati eredmények, mint például emelkedett húgysav-, kálium- és foszforszint, és csökkent kalciumszint, alapján diagnosztizálnak, és a következő tünetekkel jár: görcsrohamok, veseelégtelenség (csökkent mennyiségű vagy sötétebb vizelet) és szívritmuszavarok. Ha ilyet észlel, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.
- az izmok gyulladása (miozitisz - meleg, vörös, duzzadt izmok - ami izomfájdalommal és gyengeséggel jár).

Mellékhatások bejelentése

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. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a DOCETAXEL KABI-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, ill. 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.

Az injekciós üveg felnyitása után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felbontást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége, általában 25 °C alatt tárolva, ez nem lehet hosszabb, mint 6 óra, melybe beleértendő az 1 órás infúzió beadási időtartam is.

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

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe 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 DOCETAXEL KABI?

- A készítmény hatóanyaga a vízmentes docetaxel. A koncentrátum oldatos infúzióhoz milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 80, vízmentes etanol (lásd 2. pont) és vízmentes citromsav (a pH beállításához)

Milyen a DOCETAXEL KABI külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A DOCETAXEL KABI koncentrátum oldatos infúzióhoz egy tiszta, színtelen vagy halványsárga színű oldat.

8 ml koncentrátumot tartalmazó, 10 ml-es, átlátszó, színtelen, I. típusú injekciós üveg flurotec bevonatú gumidugóval, alumínium kupakkal és sárga lepattintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 injekciós üvegben 8 ml koncentrátumot tartalmaz (160 mg docetaxel)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

Gyártó

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Németország

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembernek szólnak:

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ A DOCETAXEL KABI 160 MG/8 ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ

Olvassa el az útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a DOCETAXEL KABI infúziós oldatot!

Ajánlások a biztonságos kezeléshez

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

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

Az intravénás alkalmazás előkészítése:

Az infúziós oldat elkészítése

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

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

- Minden injekciós üveg csak egyszeri használatra alkalmas és felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége. Szükséges lehet több Docetaxel Kabi 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazása a szükséges adag beadásához. Például 140 mg docetaxelhez 7 ml docetaxel koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt kell felhasználni.
- Aszeptikus körülmények között, kalibrált fecskendővel vegye ki az oldatos infúzióhoz való koncentrátumból a szükséges mennyiséget.

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

- Ezután egyszerre injektálja be a Docetaxel Kabi oldatos infúzióhoz való koncentrátumot az 5%-os glükóz oldatot vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba. Amennyiben 190 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, alkalmazzon nagyobb infúziós térfogatot annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne haladja meg.
- Az infúziós zsákban vagy palackban lévő infúziós oldatot kézzel, ringató mozdulatokkal össze kell keverni.
- Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni és az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a feloldást / hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.
A docetaxel infúziós oldatot ajánlás szerint hozzáadva az infúziós zsák tartalmához, az oldat 25 °C alatt tárolva 6 órán keresztül stabil marad. Hat órán belül fel kell használni (beleértve azt az egy órás időtartamot is, ameddig az intravénás infúzió beadása tart).
A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.
- Mint minden parenterális készítményt, az infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

Megsemmisítés:

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz docetaxel

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, kórházi gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a DOCETAXEL KABI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a DOCETAXEL KABI alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a DOCETAXEL KABI-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a DOCETAXEL KABI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A gyógyszer neve DOCETAXEL KABI. A DOCETAXEL KABI hatóanyaga a docetaxel, amit a tiszafa leveléből állítanak elő.

A docetaxel a taxoidok csoportjába tartozó daganatellenes gyógyszer.

A DOCETAXEL KABI infúziót kezelőorvosa a rosszindulatú emlődaganat, a tüdődaganat bizonyos formájának (nem-kissejtes tüdődaganat), prosztata-, gyomor- vagy fej- és nyaki daganat kezelésére rendelte Önnek.

- Az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL KABI önmagában vagy doxorubicinnal, trasztuzumabbal, illetve kapecitabinnal együtt alkalmazható.
- Nyirokcsomó érintettséggel járó vagy nyirokcsomó érintettség nélküli korai emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL KABI doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- Tüdődaganat kezelésére a DOCETAXEL KABI önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztatadaganat kezelésére a DOCETAXEL KABI prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.
- Áttétet képező gyomordaganat kezelésére, a DOCETAXEL KABI ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.
- Fej- és nyaki daganat kezelésére, a DOCETAXEL KABI ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.

2. Tudnivalók a DOCETAXEL KABI alkalmazása előtt

Ön nem kaphat DOCETAXEL KABI-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a docetaxelre vagy a DOCETAXEL KABI egyéb összetevőjére.
- ha a fehérvérsejt száma túl alacsony.

- ha súlyos májkárosodásban szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

Tájékoztassa azonnal kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha hasi fájdalom vagy hasi érzékenység, hasmenés, végbélvérzés, véres széklet vagy láz jelentkezik. Ezek a tünetek egy súlyos emésztőrendszeri toxicitás első tünetei lehetnek, amely halálos lehet. Kezelőorvosának azonnal foglalkoznia kell ezekkel.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha látási problémái vannak. Látási problémák, különösen homályos látás esetén azonnal meg kell vizsgálni a szemét és a látását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha korábban paklitaxel-kezeléstől allergiás reakciói alakultak ki.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha szívproblémái vannak.

Ha Önnél heveny vagy rosszabbodó tüdő probléma (láz, légszomj vagy köhögés) alakul ki, kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Kezelőorvosa azonnal leállíthatja az Ön kezelését.

A DOCETAXEL KABI infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazon) kell szednie a DOCETAXEL KABI infúzió egyes mellékhatásai, elsősorban az allergiás reakciók és a folyadékviisszatartás (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.

Súlyos bőrreakciókat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxikus epidermális nekrolízist (TEN), és akut generalizált exantematózus pusztulózist (AGEP) jelentettek a DOCETAXEL KABI -val kapcsolatban:

- SJS/TEN tünetei lehetnek a hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőrre bármely részén (köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén), kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.
- AGEP tünete lehet a bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés (a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve), valamint lázzal járó hólyagos elváltozások.

Ha Önnél súlyos bőrreakciók vagy a fentiek bármelyike jelentkezik, azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A DOCETAXEL KABI-kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnek veseproblémái vannak vagy a vérében magas a húgysav szintje.

A DOCETAXEL KABI alkoholt tartalmaz. Beszélje meg kezelőorvosával, ha Ön alkoholfüggőségben, epilepsziában vagy májkárosodásban szenved. Lásd még a “A DOCETAXEL KABI etanolt (alkoholt) tartalmaz” pontot alább.

Egyéb gyógyszerek és a DOCETAXEL KABI

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

Beszéljen orvosával vagy gyógyszerészével, ha más gyógyszert is szed.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a kórházi gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vénán keresztül kapható készítményeket is. Ez azért szükséges, mert lehet, hogy a DOCETAXEL KABI vagy egyéb alkalmazott készítmény nem a várt módon hat, és nagyobb valószínűséggel jelentkezik Önnél mellékhatás. A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Kérje kezelőorvosa tanácsát mielőtt bármilyen gyógyszert rendelnek Önnek

Ha Ön terhes vagy szoptat, beszéljen orvosával vagy gyógyszerészével a gyógyszer használata előtt.

A DOCETAXEL KABI NEM adható, ha Ön terhes, kivéve, ha kezelőorvosa szerint egyértelműen indokolt.

Nem szabad teherbe esnie a gyógyszeres kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 2 hónapig. Hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 2 hónapig, mivel a DOCETAXEL KABI káros lehet a születendő gyermekre. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A DOCETAXEL KABI-kezelés ideje alatt nem szabad szoptatnia.

Ha Ön férfi és DOCETAXEL KABI-kezelésben részesül, nem szabad a kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 4 hónapig a gyermeket nemzenie és hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Javasolt tanácsot kérnie a kezelés megkezdése előtt a spermiumok konzerválását illetően, mivel a docetaxel megváltoztathatja a férfi nemzőképességet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítményben található alkohol mennyisége befolyással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Ennek oka, hogy befolyásolhatja az ítélőképességet és a reakcióidejét.

Ennek a gyógyszernek olyan mellékhatásait tapasztalhatja, amelyek ronthatják az Ön gépjárművezetéshez, az eszközök használatához vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4. pont Lehetséges mellékhatások). Amennyiben így történik, ne vezessen járművet és ne használjon eszközöket vagy ne kezeljen gépeket, mielőtt ezt megbeszélte volna kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy kórházi gyógyszerészével.

A DOCETAXEL KABI etanolt (alkoholt) tartalmaz.

Ez a készítmény 3,55 g alkoholt (etanolt) tartalmaz milliliterenként, amely egyenértékű 39,5 ml/V% alkohollal. A készítmény 9 ml-ben található alkoholmennyiség 88,9 ml sörnek vagy 35,6 ml bornak felel meg.

A készítményben található alkohol hatással lehet gyermekekre. Ebben az esetben álmoság és megváltozott viselkedés jelentkezhet. Megváltoztathatja a koncentrációs képességüket, és fizikai aktivitásukat.

Ha Ön májbetegségben vagy epilepsziában szenved, használat előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha Ön alkoholfüggőségben szenved, használat előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A DOCETAXEL KABI poliszorbát 80-at tartalmaz.

Ez a gyógyszer 520 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. A poliszorbátok hatással lehetnek a májra.

Kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát, ha Ön májbetegségben szenved.

Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a DOCETAXEL KABI-t?

A DOCETAXEL KABI-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni

Szokásos adag

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

Az alkalmazás módja

A DOCETAXEL KABI-t vénába adott infúzió formájában kapja meg (intravénás alkalmazás). 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 DOCETAXEL KABI-kezelésre adott választól függően megváltoztathatja az adagolást vagy az infúziók gyakoriságát. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenés, a szájnyalkahártya kisebbedése, zsibbadás vagy bizsergés és tűszúrásszerű érzés, láz fordul elő, és adja át neki a vérvizsgálati eredményét. Ilyen információ lehetővé teszi az orvos számára, hogy eldöntse, szükséges-e az adag csökkentése. Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, vagy a kórházi gyógyszerészt.

4. Lehetséges mellékhatások

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

Kezelőorvosa ezeket meg fogja beszélni Önnel, és el fogja magyarázni Önnek a kezelés lehetséges kockázatát és előnyeit.

A kizárólag DOCETAXEL KABI-ra vonatkozó leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: a vörösvértestek vagy a fehérvértestek számának csökkenése, kopaszság, hányinger, hányás, sebek a szájnyalkahártyán, hasmenés és gyengeség.

A mellékhatások súlyossága fokozódhat, ha a DOCETAXEL KABI-t más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

Az infúzió beadása közben a kórházban az alábbi allergiás reakciók fordulhatnak elő (10 kezelt betegből több mint 1 esetén észlelhető):

- kipirulás, bőrreakciók, viszketés
- mellkasi nyomásérzés, nehézlégzés
- láz, ill. hidegrázás
- hátfájás
- alacsony vérnyomás.

További súlyos reakciók is jelentkezhetnek.

Ha Önnek volt paklitaxellel kapcsolatos allergiás reakciója, akkor a docetaxelnél is tapasztalhat allergiás reakciót, ami súlyosabb formában jelentkezhet.

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

A DOCETAXEL KABI infúziók beadása közötti időszakban változó előfordulási gyakorisággal és az Önnél alkalmazott, különböző gyógyszerek kombinációjától függően az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori: (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- fertőzések, a vörösvértestek (anémia), fehérvértestek (amelyek a fertőzések elleni védekezésben játszanak fontos szerepet) vagy vérlemezkék számának csökkenése
- láz: amennyiben jelentkezik, azonnal jelezze kezelőorvosának
- allergiás reakciók a fent leírtaknak megfelelően
- az étvágy elvesztése (kóros étvágytalanság)
- álmatlanság
- zsibbadás vagy bizsergés az ujjakban, illetve ízületi- vagy izomfájdalmak
- fejfájás
- az ízérzés megváltozása
- szemgyulladás vagy fokozott könnyezés
- duzzanat, mely a nyirokrendszer nem megfelelő működéséből adódik
- légzési nehézség
- orrfolyás, a torok és az orr gyulladása, köhögés
- orrvérzés
- fekélyek a szájban
- gyomorpanaszok, beleértve a hányingert, a hányást, a hasmenést és a székrekedést
- hasi fájdalom
- emésztési zavar
- hajhullás: a kezelés befejezése után az esetek többségében ismét megindul a normális hajnövekedés. Esetenként (gyakorisága nem ismert) folyamatosan fennálló hajhullást tapasztaltak.
- 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 menstruáció ciklusának megváltozása vagy elmaradása
- kéz- és lábduzzanat
- fáradtság, influenzaszerű tünetek
- súlygyarapodás, illetve súlycsökkenés
- felső légúti fertőzés.

Gyakori (10 beteg közül 1 beteget érinthet):

- a száj gombás fertőzése
- folyadékvesztés
- szédülés
- halláskárosodás
- vérnyomáscsökkenés, szabálytalan vagy gyors szívverés
- szívelégtelenség
- nyelőcsőgyulladás
- szájszárazság
- nehéz vagy fájdalmas nyelés
- vérzés
- a májenzim-szintek emelkedése (ezért van szükség a rendszeres vérvizsgálatra)
- vércukorszint emelkedés (cukorbetegség/diabétesz)
- a vér kálium, kalcium, és/vagy foszfátszintjének csökkenése.

Nem gyakori (100 beteg közül 1 beteget érinthet):

- ájulás

- az infúzió beadási helyén bőrreakciók, érgyulladás, duzzanat
- a vékony- vagy a vastagbél gyulladása, bélátfűródás
- vérrögképződés
- akut mieloid leukémia és mielodiszplázias szindróma (vérképző rendszert érintő rákos betegségek) jelentkezhet olyan betegeknél, akiknél a docetaxelt bizonyos, rákbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.

Ritka (1000 beteg közül 1 beteget érinthet):

- a vastag- vagy a vékonybél gyulladása, mely halálos lehet (gyakoriság nem ismert), bélfalátfűródás.

Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- intersticiális tüdőbetegség (a tüdő köhögést és légzési nehezítettséget okozó gyulladása. A tüdőgyulladás akkor is kialakulhat, amikor a docetaxel-kezelést sugárterápiával együtt alkalmazzák)
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzőes eredetű gyulladása)
- 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) és/vagy magnéziumtartalmának csökkenése (az elektrolit-háztartás egyensúlyának zavarai).
- kamrai ritmuszavar vagy kamrai tahikardia (szabálytalan és/vagy szapora szívverésként nyilvánul meg, súlyos légszomj, szédülés, és/vagy ájulás). A tünetek némelyike súlyos lehet. Ha ez előfordul, azonnal értesítse kezelőorvosát
- az injekció beadását követően, a korábbi beadás helyén fellépő reakció.
- non-Hodgkin limfóma (az immunrendszeret érintő rákos betegség) és egyéb rákos betegségek jelentkezhetnek olyan betegeknél, akiknél a docetaxelt bizonyos, rákbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.
- Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és toxikus epidermális nekrolízis (TEN) (hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőrre bármely részén [köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén], kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.)
- akut generalizált exantematózus pusztulózis (AGEP) (bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés [a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve], valamint lázzal járó hólyagos elváltozások.)
- tumorlízis-szindróma, egy súlyos betegség, amit vérvizsgálati eredmények, mint például emelkedett húgysav-, kálium- és foszforszint, és csökkent kalciumszint, alapján diagnosztizálnak, és a következő tünetekkel jár: görcsrohamok, veseelégtelenség (csökkent mennyiségű vagy sötétebb vizelet) és szívritmuszavarok. Ha ilyet észlel, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.
- az izmok gyulladása (miozitisz - meleg, vörös, duzzadt izmok - ami izomfájdalommal és gyengeséggel jár).

Mellékhatások bejelentése

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. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a DOCETAXEL KABI-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, ill. 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.

Az injekciós üveg felnyitása után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felbontást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége, általában 25 °C alatt tárolva, ez nem lehet hosszabb, mint 6 óra, melybe beleértendő az 1 órás infúzió beadási időtartam is.

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

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe 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 DOCETAXEL KABI?

- A készítmény hatóanyaga a vízmentes docetaxel. A koncentrátum oldatos infúzióhoz milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 80, vízmentes etanol (lásd 2. pont) és vízmentes citromsav (a pH beállításához)

Milyen a DOCETAXEL KABI külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A DOCETAXEL KABI koncentrátum oldatos infúzióhoz egy tiszta, színtelen vagy halványsárga színű oldat.

9 ml koncentrátumot tartalmazó, 10 ml-es, átlátszó, színtelen, I. típusú injekciós üveg flurotec bevonatú gumidugóval, alumínium kupakkal és narancssárga lepattintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 injekciós üvegben 9 ml koncentrátumot tartalmaz (180 mg docetaxel)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

Gyártó

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Németország

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembernek szólnak:

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ A DOCETAXEL KABI 180 MG/9 ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ

Olvassa el az útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a DOCETAXEL KABI infúziós oldatot!

Ajánlások a biztonságos kezeléshez

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

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

Az intravénás alkalmazás előkészítése:

Az infúziós oldat elkészítése

NE használjon egyéb olyan docetaxel tartalmú gyógyszert ezzel a gyógyszerrel együtt (DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).

A DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot NEM szükséges oldószernel előzetesen feloldani, a készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra.

- Minden injekciós üveg csak egyszeri használatra alkalmas és felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége. Szükséges lehet több Docetaxel Kabi 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazása a szükséges adag beadásához. Például 140 mg docetaxelhez 7 ml docetaxel koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt kell felhasználni.
- Aszeptikus körülmények között, kalibrált fecskendővel vegye ki az oldatos infúzióhoz való koncentrátumból a szükséges mennyiséget.

A „DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml”-t tartalmazó injekciós üvegben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.

- Ezután egyszerre injektálja be a Docetaxel Kabi oldatos infúzióhoz való koncentrátumot az 5%-os glükóz oldatot vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba. Amennyiben 190 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, alkalmazzon nagyobb infúziós térfogatot annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne haladja meg.
- Az infúziós zsákban vagy palackban lévő infúziós oldatot kézzel, ringató mozdulatokkal össze kell keverni.
- Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni és az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a feloldást / hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.
A docetaxel infúziós oldatot ajánlás szerint hozzáadva az infúziós zsák tartalmához, az oldat 25 °C alatt tárolva 6 órán keresztül stabil marad. Hat órán belül fel kell használni (beleértve azt az egy órás időtartamot is, ameddig az intravénás infúzió beadása tart).
A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.
- Mint minden parenterális készítményt, az infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

Megsemmisítés:

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.