

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum oldatos infúzióhoz milliliterenként 20 mg (vízmentes) docetaxelt tartalmaz. 20 mg docetaxel 1 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

Ismert hatású segédanyagok:

A koncentrátum oldatos infúzióhoz milliliterenként 395 mg vízmentes etanolt tartalmaz.

395 mg vízmentes etanol 1 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A koncentrátum halványsárga vagy barnás-sárga színű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőcarcinoma

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

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

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

Docetaxel Mylan 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 Mylan prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban hormon rezisztens metasztatikus prostata carcinoma kezelésére javallt.

Gyomor adenocarcinoma

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

Fej- és nyaki carcinoma

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Ajánlott adag:

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

A docetaxelt egy órás infúzióban kell beadni három hetente.

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 emlőcarcinómában 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 pivotál vizsgálatban az első docetaxel infúziót a

trasztuzumab első adagját követő napon adták. A soronkövetkező docetaxel adagokat közvetlenül a trasztuzumab infúzió befejezése után adták be, amennyiben az előző trasztuzumab adag jól tolerálható volt. A trasztuzumab adagjával és alkalmazásával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

Kapecitabinnal kombinációban a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2 3 hetenként és 1250 mg/m^2 kapecitabin, naponta kétszer (étkezés után 30 percen belül) 2 héten át, amit 1-hetes szünet követ. A kapecitabin 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 ciszplatin követ 30-60 perces infúzióban. Egy előzetes sikertelen, platinaalapú kemoterápiás kezelést követően a docetaxel monoterápia ajánlott adagja 75 mg/m^2 .

Prosztatacarcinoma

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

Gyomor adenocarcinoma

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

Fej-nyaki carcinoma

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

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)
Az inoperábilis, lokálisan előrehaladott fej és nyaki squamosus sejtes carcinoma („squamous cell carcinoma of the head neck” – SCCHN) indukciós kezelésében a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2 egyórás infúzióban, melyet 75 mg/m^2 ciszplatin egyórás infúziója követ az első kezelési napon, majd 5-fluorouracil 750 mg/m^2 /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/m^2 ciszplatin 30 perces – háromórás intravénás infúziója követ, végül naponta 1000 mg/m^2 5-fluorouracil követi, folyamatos infúzióban az 1.-től a 4. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismétlik, 3 kezelési cikluson keresztül. A kemoterápiát követően, a betegeket sugárkezeléssel kombinált kemoterápiában kell részesíteni.

A ciszplatín 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/mm⁴ 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 ciszplatín dózisének módosítására vonatkozóan lásd a megfelelő alkalmazási előírást.

Kapecitabin kombináció esetén

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

Ciszplatín 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 (lásd 4.4 pont).

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

A docetaxelnek 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).

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 elkezdeni, 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).

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

Bőrreakciók

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

Folyadékretenció

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

Légzőrendszeri zavarok

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

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

Májkárosodásban szenvedő betegek

Azokban a 100 mg/m² docetaxel monoterápiában részesülő betegeknél, akiknél a szérumszintenzim (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 normálértéknél felső határának 2,5-szeresénél magasabb alkalikus foszfatáz szinttel és a normálérték felső határát meghaladó bilirubinszinttel. Ezeknél a betegeknél nem javasolható az adag csökkentése, esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek

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

Idegrendszer

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

Kardiotoxicitás

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

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

Szembetegségek

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

Egyéb

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

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

Az emlőcarcinoma adjuváns kezelésével kapcsolatos további figyelmeztetések

Szövődményes neutropenia

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

Gyomor-bélrendszeri szövődmények

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

Pangásos szívelégtelenség (CHF)

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)

Leukemia

Doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben (TAC – Docetaxel Mylan/antraciklin/ciklofoszfamid) részesülő betegekben, a későn jelentkező myelodysplasia és a myeloid leukemia kockázata hematológiai utánpótlást tesz szükségessé.

4 vagy több pozitív nyirokcsomó

Mivel az azoknál a betegeknél észlelt előny, akiknek 4 vagy több pozitív nyirokcsomójuk volt, sem a betegségmentes túlélés (disease free survival, DFS) sem a teljes túlélés (overall survival, OS)

tekintetében nem volt statisztikailag szignifikáns, a 4 vagy több pozitív nyirokcsomójú betegeknél

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

Idősek

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

Egy háromhetente docetaxel-kezelésben részesülő, 333 beteggel folytatott 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 körömváltozások előfordulási aránya $\geq 10\%$ -kal nagyobb a 65 éves vagy ennél idősebb betegeknél, mint a fiatalabbaknál. A kezeléssel összefüggő láz, hasmenés, étvágytalanság és a perifériális oedema gyakorisága $\geq 10\%$ -kal nagyobb a 75 éves vagy ennél idősebb betegeknél, mint a 65 évesnél fiatalabbaknál.

A gyomorrák vizsgálata során, 300 ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-el 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 betegekkal összehasonlítva nagyobb volt a súlyos nemkívánatos események előfordulása. A következő nemkívánatos események (minden fokozat): letargia, stomatitis, neutropeniás fertőzés előfordulási aránya $\geq 10\%$ volt a 65 éves vagy idősebb betegeknél a fiatalabb betegekkal összehasonlítva. TCF-vel kezelt időseket szigorúan ellenőrizni kell.

Segédanyagok

Ez a készítmény 50 térfogat% etanolt (alkoholt)(legfeljebb 0,395 g injekciós üvegenként, 10 ml sörrel, 4 ml borral megegyező adag) tartalmaz. Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas. Terhes vagy szoptató nők, gyermekek és magas rizikófaktorú betegek (pl.: máj betegség vagy epilepszia) esetén a készítmény szedése megfontolandó.

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

A készítményben található alkohol mennyisége károsan befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

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

A docetaxel farmakokinetikáját prednizon mellett metasztatikus 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 kontrollos vizsgálat korlátozott adatai a docetaxel és a karboplatin közötti kölcsönhatásra utalnak. Docetaxellel kombinációban a karboplatin clearance e mintegy 50%-kal magasabb volt, mint a karboplatin monoterápia esetén korábban jelentett értékek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

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

Szoptatás:

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

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

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A kezelés ideje alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

- 1312 beteg 100 mg/m², 121 beteg pedig 75 mg/m² docetaxelt kapott monoterápiában.
- 258, doxorubicinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 406, ciszplatinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 92, trasztuzumabbal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 255, kapecitabinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 332, prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 1276 (744 a TAX 316 vizsgálatban és 532 a GEICAM 9805 vizsgálatban), doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 300, gyomor adenocarcinómában szenvedő (fázis III vizsgálatban 221 beteg és fázis 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).

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

Az alábbi nemkívánatos gyógyszerhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

Immunrendszeri betegségek és tünetek

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

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában Docetaxel 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 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%); Lázos neutropenia	Thrombocytopenia (G4: 0,2%)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 5,3%)		

MedDRA – szervrendszer- adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 4,1%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 4%); Ízérzés zavara (súlyos: 0,07%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,7%)	Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia; Hypertonia; Haemorrhagia	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe (súlyos: 2,7%)		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis (G3/4: 5,3%); Hasmenés (G3/4: 4%); Hányinger (G3/4: 4%); Hányás (G3/4: 3%)	Székrekedés (súlyos: 0,2%); Hasi fájdalom (súlyos: 1%); Gastrointestinalis vérzés (súlyos: 0,3%)	Oesophagitis (súlyos: 0,4%)
A bőr és a 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 emelkedése a vérben (<4%); G3/4 AST-szint emelkedése (<3%); G3/4 ALT-szint emelkedése (<2%)	

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában Docetaxel 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 bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem-kissejtes tüdőcarcinomában Docetaxel 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%)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (súlyos: 12,4%); Folyadékretenció (súlyos: 0,8%); Fájdalom	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (<2%)

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

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

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

MedDRA – szervrendszer- adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (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%)		
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 emelkedett bilirubinszint a vérben (2,1%); G3/4 emelkedett ALT-szint (1,3%);	G3/4 emelkedett AST-szint (0,5%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése a vérben (0,3%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú Docetaxel terápia esetén

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 51,5%); Lázás neutropenia (beleértve a lázas neutropeniát antibiotikum alkalmazásával) vagy neutropeniás szepszist	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Paresthesia; 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; pharyngolanryngealis fájdalom; nasopharyngitis; dyspnoe; köhögés; rhinorrhoea	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger; hasmenés; hányás; székrekedés; stomatitis; dyspepsia; hasi fájdalom	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; erythema; kiütés; körömrendellenességek	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia; arthralgia; végtagfájdalom; csontfájdalom; hátfájás	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia; perifériás oedema; pyrexia; kimerültség; nyálkahártya gyulladás; fájdalom; influenzaszerű tünetek; mellkasi fájdalom; hidegrázás	Letargia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlygyarapodás	

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú Docetaxel terápia esetén

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Trasztuzumabot és docetaxelt kapó betegekben a hematológiai toxicitás előfordulása magasabb volt, mint a docetaxel önmagában történő alkalmazása során (32% 3/4 fokozatú neutropenia ill. 22%, a NCI-CTC kritériumok alkalmazásával). Megjegyzendő, hogy ez az adat valószínűleg alulértékelt, mivel a docetaxel 100 mg/m² dózisú monoterápiában közismerten a betegek 97%-ánál okoz neutropeniát, 76%-ánál a legalacsonyabb vérszámok alapján ez 4-es fokozatú. A lázas neutropenia/neutropeniával járó szepszis előfordulása szintén emelkedett a

trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknél (23% a docetaxel önmagában történő alkalmazásakor észlelt 17%-kal szemben).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában kapecitabinnal kombinált 75 mg/m² dózisú Docetaxel 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	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%); Körömszínváltozás (6%); Onycholysis (G3/4: 1%)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (G3/4: 2%); Arthralgia (G3/4: 1%)	Végtagfájdalom (G3/4: <1%); Hátfájás (G3/4: 1%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (G3/4: 3%); Pyrexia (G3/4: 1%); Kimerültség/gyengeség (G3/4: 5%); Perifériás oedema (G3/4: 1%)	Letargia; Fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Súlycsökkenés; G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (9%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása prosztatacarcinomában prednizzonnal vagy prednizolonnal kombinált 75 mg/m² dózisú Docetaxel terápia esetén

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (G3/4: 3,3%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 32%); Anaemia (G3/4: 4,9%)	Thrombocytopenia (G3/4: 0,6%); Lázas neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 1,2%); Ízérvész zavar (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 bálkamra 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/pharingitis (G3/4: 0,9%); Hányás (G3/4: 1,2%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 6%); Körömröndellenességek (nem súlyos)	Börkiütés hámlással (G3/4: 0,3%);
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Arthralgia (G3/4: 0,3%); Myalgia (G3/4: 0,3%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Kimerültség (G3/4: 3,9%); Folyadékretenció (súlyos: 0,6%)	

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

MedDRA – szervrendszer- adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (G3/4: 2,4%); Neutropeniás fertőzés (G3/4: 2,6%)		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Thrombocytopenia (G3/4: 1,6%); 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%);	Ajulás (G3/4: 0%); Neurotoxicitás (G3/4: 0%); Aluszékonyság (G3/4: 0%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Kötőhártyagyulladás (G3/4: <0,1%)	Fokozott könnytermelés (G3/4: <0,1%);	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,2%);	
Érbetegségek és tünetek	Hőhullámok (G3/4: 0,5%)	Hypotonia (G3/4: 0%) Phlebitis (G3/4: 0%)	Lymphoedema (G3/4: 0%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés (G3/4: 0%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 5,0%); Stomatitis (G3/4: 6,0%); Hányás (G3/4: 4,2%); Hasmenés (G3/4: 3,4%); Székrekedés (G3/4: 0,5%)	Hasi fájdalom (G3/4: 0,4%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (perzisztáló: <3%); Bőr rendellenességek (G3/4: 0,6%); Köröm rendellenességek (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	Amenorrhoea (G3/4: NA);		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (G3/4: 10,0%); Láz (G3/4: NA%); Perifériás oedema (G3/4: 0,2%)		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Súlygyarapodás (G3/4: 0%); Súlycsökkenés (G3/4: 0,2%)	

Lehetséges mellékhatások doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált, 75 mg/m² dózisú Docetaxel adjuváns terápia esetén nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

A TAX 316 vizsgálatban a TAC-karon 26 betegnél (3,5%), míg a FAC-karon 17 betegnél (2,3%) alakult ki pangásos szívelégtelenség. Több mint 30 nappal a kezelési periódust követően mindkét karon egy kivételével minden betegnél pangásos szívelégtelenséget diagnosztizáltak. A TAC-karon 2 beteg, míg a FAC-karon 4 beteg halt meg szívelégtelenség miatt. A GEICAM 9805 vizsgálatban a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) és a FAC-karon is 3 betegnél (0,6 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség a követési időszak alatt. A TAC-karon egy beteg meghalt dilatatív cardiomyopathia miatt.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

A TAX 316 vizsgálatban a TAC-karon 744 betegből 687 nél, a FAC-karon pedig 736 betegből 645 nél a kemoterápia befejezése után, a követési időszakig fennálló alopeciáról számoltak be. A követési periódus végén (a tényleges átlagos követési idő 96 hónap) 29 TAC betegnél (3,9%) és 16 FAC betegnél (2,2%) jelentettek alopeciát. A GEICAM 9805 vizsgálatban az alopecia a követési időszakban (medián követési idő 10 év és 5 hónap) perzisztált, és a TAC-karon 49 betegnél (9,2%), a FAC-karon pedig 35 betegnél (6,7%) számoltak be alopeciáról. A vizsgálati készítménnyel összefüggő alopecia a TAC-karon 42 betegnél (7,9%), a FAC-karon pedig 30 betegnél (5,8%) kezdődött vagy romlott a követési időszak alatt.

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

A TAX 316 vizsgálatban a kemoterápia végén észlelt 202 amenorrhoeás esetből 121-nél már a követési periódus alatt megfigyelhető volt az amenorrhoea. A GEICAM 9805 vizsgálatban az amenorrhoea a követési időszakban (medián követési idő 10 év és 5 hónap) perzisztált, és a TAC-karon 18 betegnél (3,4%), a FAC-karon pedig 5 betegnél (1,0%) volt megfigyelhető.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

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

Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma

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

A GEICAM 9805 vizsgálatban a 10 éves követési időszakot követően aTAC-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)
Febrile 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 terápia esetén

MedDRA – szervrendszer- adatházis	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%)

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés (G3/4: 0%)
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Halláskárosodás (G3/4: 0%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 1,0%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés (G3/4: 19,7%); Hányinger (G3/4: 16%); Stomatitis (G3/4: 23,7%); Hányás (G3/4: 14,3%)	Székrekedés (G3/4: 1%); Emésztőrendszeri fájdalom (G3/4: 1%); Oesophagitis/dysphagia/odynophagia (G3/4: 0,7%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4%);	Bőrkiütés viszketéssel (G3/4: 0,7%); 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 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 Docetaxel 75 mg/m² terápia esetén

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (G3/4: 6,3%); Neutropeniás fertőzés		
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Daganatos fájdalom (G3/4: 0,6%)	

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 76,3%); Anaemia (G3/4: 9,2%); Thrombocytopenia (G3/4: 5,2%);	Lázás neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (nem súlyos)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia/parosmia; Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 0,6%)	Szédülés	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés; Conjunctivitis	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Halláskárosodás	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Myocardialis ischaemia (G3/4: 1,7%)	Arrhythmia (G3/4: 0,6%)
Érbetegségek és tünetek		Vénás rendellenességek (G3/4: 0,6%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 0,6%); Stomatitis (G3/4: 4,0%); Hasmenés (G3/4: 2,9%); Hányás (G3/4: 0,6%)	Székrekedés; Oesophagitis/dysphagia /odynophagia (G3/4: 0,6%); Hasi fájdalom; Dyspepsia; Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,6%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 10,9%);	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 parazitafertőzések	Fertőzés (G3/4: 3,6%)	Neutropeniás fertőzés	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Daganatos fájdalom (G3/4: 1,2%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anaemia (G3/4: 12,4%); Thrombocytopenia (G3/4: 4,0%); Lázás neutropenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia/parosmia (G3/4: 0,4%); Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%)	Szédülés (G3/4: 2,0%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés	Conjunctivitis
A fül és az egyensúly- érzékelő szerv betegségei és tünetei	Halláskárosodás (G3/4: 1,2%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 2,0%)	Myocardialis ischaemia
Érbetegségek és tünetek			Vénás rendellenességek
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 13,9%); Stomatitis (G3/4: 20,7%); Hányás (G3/4: 8,4%); Hasmenés (G3/4: 6,8%); Oesophagitis/dysphagia /odynophagia (G3/4: 12,0%); Székrekedés (G3/4: 0,4%)	Dyspepsia (G3/4: 0,8%); Gastrointestinalis fájdalom (G3/4: 1,2%); Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,4%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4,0%); Viszkető bőrkütés	Száraz bőr; Hámlás	

MedDRA – szervrendszer - adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia (G3/4: 0,4%)	
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) Akut myeloid leukemia és myelodysplasiás szindróma eseteiről akkor számoltak be docetaxellel összefüggésben, amikor más kemoterápiás szerrel és/vagy sugárterápiával együtt alkalmazták.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

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.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

Szembetegségek és szemészeti tünetek

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

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Beszámoltak ototoxicitás, hallászavar és/vagy halláscsökkenés ritka eseteiről.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Myocardialis infarctus ritka eseteit jelentették.

Érbetegségek és tünetek

Ritkán vénás tromboembóliás esetek előfordulásáról számoltak be.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

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

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

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

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Főként kiszáradáshoz, hányáshoz és tüdőgyulladáshoz társult hyponatraemia eseteit jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, taxánok, ATC kód: L01CD 02

Hatásmechanizmus

A docetaxel daganatellenes szer. Hatását azáltal 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 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 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 betegekben. A pozitív nyirokcsomók száma (1-3, 4+) alapján történő besorolást követően 1491 beteg került randomizálásra. Az egyik csoport 50 mg/m² doxorubicin és 500 mg/m² ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m² docetaxelt (TAC csoport), míg a másik csoport 50 mg/m² doxorubicin adását követően 500 mg/m² fluorouracilt és 500 mg/m² ciklofoszfamidot kapott (FAC csoport). Mindkét kezelés háromhetente egy alkalommal történt 6 cikluson keresztül. A docetaxel egyórás infúzióban, a többi gyógyszer intravénás bolusban került beadásra az első napon. A G-CSF szekunder profilaxisként került alkalmazásra azon betegeknél, akiknél szövődényes neutropenia (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy infekció) lépett fel. A TAC vizsgálati csoportba került betegek antibiotikum profilaxisként napi kétszer 500 mg ciprofloxacint kaptak szájon át, 10 napon át minden ciklus 5. napjától kezdődően vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén és/vagy progeszteron receptor-pozitív betegek mindkét vizsgálati csoportban napi 20 mg tamoxifent kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 69%-ánál, ill. a FAC-kezelést kapók 72%-ánál a helyi irányelveknek megfelelően adjuváns sugárkezelést írtak elő a részvevő intézményekben. Két interim és egy végső elemzést végeztek. Az első interim elemzést 3 évvel azutánra tervezték, hogy a betegek fele bevásárlása 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 az 10. évben a visszaesések száma csökkent a FAC-kezelésben részesülőkkel összehasonlítva (39% ill. 45%) ami 6%-os abszolút kockázat csökkenésnek 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 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 hazard*	95% CI	p =	Kockázati hányados*	95% CI	p =
Pozitív nyirokcsomók száma	745	0,80	0,680-0,93	0,0043	0,74	0,610-0,90	0,0020
Összes							
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 kockázati hányados a TAC-kezelés hosszabb betegségmentes túléléssel és teljes túléléssel kapcsolatos összefüggésére utal a FAC-kezeléssel összehasonlítva.

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

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a docetaxel 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 (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 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 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 elveszték 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 betegeknek 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 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%-os CI
Összesen	539	0,68	0,49-0,93
Életkor szerinti 1-es kategória			
< 50 év	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 év	279	0,67	0,43-1,05
Életkor szerinti 2-es kategória			
< 35 év	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 év	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreceptor státusz			
Negatív	195	0,7	0,45-1,1
Pozitív	344	0,62	0,4-0,97
Tumor mérete			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
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				
Nem	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 -1,459)	0,4593
Igen	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 -0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin és ciklofoszfamid

CI = konfidencia intervallum, ER = ösztrogén-receptor PR = progeszteron-receptor

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

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

Docetaxel monoterápia

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkiláló anyagra nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő beteget vizsgáltak, akik 100 mg/m² docetaxelt kaptak három hetente 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 hat hetente és 6 mg/m² három hetente). A docetaxel hatására nőtt a válaszarány (33% szemben 12%, p < 0,0001), és a progresszióig eltelt idő (11 hétről 19 hétre, p = 0,0004), valamint az teljes túlélés (9 hónapról 11 hónapra, p = 0,01).

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

Egy nyílt, 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 meghosszabította a progresszióig eltelt középidejét (24,6 hét vs. 15,6 hét, p < 0,01), valamint a túlélés középidejét (15,3 hónap vs.12,7 hónap, p = 0,03).

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

Docetaxel 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-ideje 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 haláleset az AT-karon egy betegnél (pangásos szívelégtelenség), az AC-karon 4 betegnél történt (1 betegnél szeptikus sokk miatt, 3 betegnél pangásos szívelégtelenség miatt).

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

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

Paraméter	Docetaxel és trasztuzumab 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

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

² A túlélés becsült középideje

Docetaxel kapecitabinnal kombinációban

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

A III. fázisú vizsgálatokban az előzetesen már kezelt betegeknél a progresszióig eltelt idő (12,3 hét vs. 7 hét) és a teljes túlélés jelentősen hosszabb volt a 75 mg/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 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 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 középideőt 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]* Különbség: 5,4% [95% CI: -1,1, 12,0]
1-éves túlélés (%)	46	41	Különbség: 6,2% [95% CI: 0,2, 12,3]
2-éves túlélés (%)	21	14	
A progresszióig eltelt középideő (hetek)	22,0	23,0	Relatív hazard: 1,032 [95%CI: 0,876; 1,216]
Összesített válaszarány (%)	31,6	24,5	Különbség: 7,1% [95% CI: 0,7, 13,5]

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

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

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

Prosztatá carcinoma

A docetaxel prednizonnal vagy prednizolonnal való kombinációjának biztonságosságát és hatásosságát hormonrezisztens metasztatikus prosztatarákban szenvedő betegek esetében randomizált

multicentrikus fázis III vizsgálatban értékelték. Az 1006 betegből azokat, akiknél a KPS ≥ 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 válaszarány (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-érték*	0,1112	0,5853	--

[†]Réteges log rang-próba

*Statisztikai szignifikancia küszöb=0,0175

**PSA: Prostatata specifikus antigén

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

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

Gyomor adenocarcinoma

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálatot folytattak le, hogy kiértékeljék a docetaxel biztonságosságát és a hatásosságát, metasztatikus gyomor adenocarcinómában – beleértve a gastroesophagealis junctió 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 hosszabbn volt (p = 0,0201), a TCF kar javára. A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összesítve.

A docetaxel hatásossága gyomor adenocarcinómában szenvedő betegek kezelésében

Cél	TCF n = 221	CF n = 224
A progresszióig eltelt középideje (hónap) (95%CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Relatív hazard (95%CI)	1,473 (1,189-1,825)	
*p-érték	0,0004	
A túlélés középideje (hónap) (95%CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2 éves becsült érték (%)	18,4	8,8
Relatív hazard (95%CI)	1,293 (1,041-1,606)	
*p-érték	0,0201	
Összesített válaszarány (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-érték	0,0106	
Betegség progressziója mint a legjobb 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 carcinómában (SCCHN) szenvedő betegek esetén. Ebben a vizsgálatban 358 inoperábilis, lokálisan előrehaladott SCCHN-ben szenvedő, 0-ás vagy 1-es WHO performance statusú beteget randomizáltak a két kezelési kar egyikébe. A docetaxel karon szereplő betegek, 75 mg/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 ciszplatin (P) és 1000 mg/m² 5-fluorouracil (F) kaptak naponta (PF) 5 napon keresztül. Ezt a kezelési sémát három hetes ciklusokban 4 kezelési cikluson keresztül alkalmazták abban az esetben, ha 2 ciklust követően legalább csekély választ (a tumor kétdimenziós módszerrel vizsgált méretének $\geq 25\%$ -os csökkenése) tapasztaltak. A kemoterápiás kezelés befejezését követően minimum 4, maximum 7 héttel, azok a betegek, akiknek a betegsége nem fejlődött tovább, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően alkalmazott (PF/RT) sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek. A locoregionalis besugárzást

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

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

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

** Nem rétegzett log rang-próba

*** Khí-négyzet teszt

Életminőségi paraméterek

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

Klinikai 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, sebészetiileg 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 esetén. A másodlagos végpont, PFS, 29%-os kockázatsökkenést mutatott a progresszió vagy halál tekintetében és 22 hónapos javulást a PFS középidejét illetően (TPF-re 35,5 hónap és a PF-re 13,1). Ez szintén statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, 0,71-es HR; 0,56-0,90-os 95% CI ; log-rank teszt p = 0,004. A hatásossági eredményeket a következő táblázat mutatja be:

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

Végpont	docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Teljes túlélés középideje (hónapok) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Relatív hazard: (95% CI)	0,70 (0,54-0,90)	
*p-érték	0,0058	

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

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

* Nem korrigált rétegzett log rang-próba

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

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

NA - nem értelmezhető

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Eloszlás

A 100 mg/m² -es adag egyórás infúzióban történő alkalmazása után 3,7 µg/ml-es átlagos csúszplazmaszintet kaptak, a megfelelő AUC pedig 4,6 óra·µg/ml volt. A teljes test clearance középértéke 21 l/h/m², a dinamikus egyensúlyú megoszlási téré pedig 113 l volt. A teljestest-clearance interindividuális variációja megközelítőleg 50%-os volt. A docetaxel több mint 95%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

Elimináció

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

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 (ALT, AST $\geq 1,5x$ és az alkalikus foszfatáz $\geq 2,5x$ nagyobb mint a normál érték felső határa) a teljes clearance átlagosan 27%-kal csökkent (lásd 4.2 pont).

Folyadékretenció

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

Kombinált kezelés

Doxorubicin

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

Kapecitabin

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

Ciszplatin

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

Ciszplatin és 5-fluoruracil

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

Prednizon és dexametazon

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

Prednizolon

Nem észlelték a prednizolonra a docetaxel farmakokinetikájára gyakorolt hatását.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A docetaxel lehetséges karcinogén hatását nem tanulmányozták.

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

A 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

Vízmentes etanol
Poliszorbát 80
Citromsav (pH beállításhoz)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg
12 hónap

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

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

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

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

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A hígított gyógyszerkészítményre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1 ml koncentrátumot oldatos infúzióhoz tartalmazó 6 ml-es átlátszó (I-es típusú) injekciós üveg bromobutil gumidugóval, alumínium záróelemmel és lepattintható műanyag kupakkal.

1 db vagy 5 db injekciós üveg dobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

Amennyiben a Docetaxel Mylan koncentrátum vagy oldatos infúzió érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

Amennyiben a Docetaxel Mylan koncentrátum, vagy oldatos infúzió érintkezésbe kerül a nyálkahártyákkal, akkor azokat vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

Előkészítés az intravénás alkalmazásra

Az infúziós oldat elkészítése

Egynél több injekciós üvegre lehet szükség ahhoz, hogy a beteg számára szükséges adagot megkapjuk.

A beteg számára szükséges, milligrammban kifejezett adag alapján, beosztással ellátott és 21G tűvel felszerelt fecskendők segítségével aseptikusan szívja ki a megfelelő térfogatú, 20 mg/ml docetaxelt tartalmazó koncentrátumot oldatos infúzióhoz a kellő számú injekciós üvegből. Egy 140 mg-os docetaxel adaghoz például 7 ml docetaxel oldatos infúzióhoz való koncentrátumra lenne szükség.

A megfelelő mennyiségű oldatot egy 5%-os glükóz oldatos infúziót vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba kell injektálni. Ha 190 mg-nál nagyobb docetaxel dózisra van szükség, akkor nagyobb mennyiségű infúziós oldatot használjon, így az infúziós oldat koncentrációja nem haladja meg a 0,74 mg/ml-t.

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

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

Mint minden parenterális készítményt, a Docetaxel Mylan oldathoz való koncentrátumot vagy hígított oldatos infúziót használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/11/748/001 - 1 injekciós üveg

EU/1/11/748/002 - 5 injekciós üveg

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. január 31.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

<{ÉÉÉÉ. hónap}>

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum oldatos infúzióhoz milliliterenként 20 mg (vízmentes) docetaxelt tartalmaz. 80 mg docetaxel 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

Ismert hatású segédanyagok:

A koncentrátum oldatos infúzióhoz milliliterenként 395 mg vízmentes etanolt tartalmaz.

1,58 g vízmentes etanol 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A koncentrátum halványsárga vagy barnás-sárga színű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőcarcinoma

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

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

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

Docetaxel Mylan 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 Mylan prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban hormon rezisztens metasztatikus prostata carcinoma kezelésére javallt.

Gyomor adenocarcinoma

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

Fej- és nyaki carcinoma

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Ajánlott adag:

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

A docetaxelt egy órás infúzióban kell beadni három hetente.

Emlőcarcinoma

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

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

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

Kapecitabinnal kombinációban a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/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 dózisának 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 ciszplatin követ 30-60 perces infúzióban. Egy előzetes sikertelen, platinaalapú kemoterápiás kezelést követően a docetaxel monoterápia ajánlott adagja 75 mg/m².

Prostatacarcinoma

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

Gyomor adenocarcinoma

A docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² egyórás infúzióban, ezt 1-3 órán át tartó infúzióban 75 mg/m² ciszplatin követi (mindkettő csak az 1. nap), majd a ciszplatin infúzió befejezése után 5 napig 750 mg/m² /nap 5-fluorouracil 24-órás folyamatos infúzió következik. A kezelést három hetente ismétlik. A betegeket a ciszplatin alkalmazásához antiemetikus premedikációban és megfelelő hidratációban kell részesíteni. A hematológiai toxicitás kockázatának csökkentése végett profilaktikus G-CSF-t kell használni (lásd még „Az adag módosítása kezelés közben”).

Fej- nyaki carcinoma

A betegeket (a ciszplatin alkalmazását megelőzően és azt követően) antiemetikus premedikációban és megfelelő 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 ciszplatin 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 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 granulocyta 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/mm⁴ 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 ciszplatín dózisének módosítására vonatkozóan lásd a megfelelő alkalmazási előírást.

Kapecitabin kombináció esetén

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

Ciszplatín 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 (lásd 4.4 pont).

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

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).

Túlérzékenységi reakciók

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

Bőrreakciók

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

Folyadékretenció

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

Légzőrendszeri zavarok

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

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

Májkárosodásban szenvedő betegek

Azokban a 100 mg/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 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 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 adenocarcinomában szenvedő betegek kombinált ciszplatin és 5-fluorouracil kezelésénél a döntő klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél az ALT és/vagy az AST szintje a normálérték felső határának 1,5-szeresénél nagyobb volt, összefüggésben a normálértéknél felső határának 2,5-szeresénél magasabb alkalikus foszfatáz szinttel és a normálérték felső határát meghaladó bilirubinszinttel. Ezeknél a betegeknél nem javasolható az adag csökkentése, esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek

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

Idegrendszer

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

Kardiotoxicitás

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

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

Szembetegségek

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

Egyéb

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

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

Az emlőcarcinoma adjuváns kezelésével kapcsolatos további figyelmeztetések

Szövődményes neutropenia

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

Gyomor-bélrendszeri szövődmények

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

Pangásos szívelégtelenség (CHF)

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)

Leukemia

Doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben (TAC – Docetaxel Mylan/antraciklin/ciklofoszfamid) részesülő betegekben, a későn jelentkező myelodysplasia és a myeloid leukemia kockázata hematológiai utánkövetést tesz szükségessé.

4 vagy több pozitív nyirokcsomó

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

Idősek

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

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

A gyomorrák vizsgálata során, 300 ciszplatín és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-el 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 betegekkal összehasonlítva nagyobb volt a súlyos nemkívánatos események előfordulása.

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

Segédanyagok

Ez a készítmény 50 térfogat% etanolt (alkoholt)(legfeljebb 1,58 g injekciós üvegenként, 40 ml sörrel, 17 ml borral megegyező adag) tartalmaz. Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas. Terhes vagy szoptató nők, gyermekek és magas rizikófaktorú betegek (pl.: máj betegség vagy epilepszia) esetén a készítmény szedése megfontolandó.

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

A készítményben található alkohol mennyisége károsan befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

A docetaxel farmakokinetikáját prednizon mellett metasztatikus 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 kontrolllos vizsgálat korlátozott adatai a docetaxel és a karboplatin közötti kölcsönhatásra utalnak. Docetaxellel kombinációban a karboplatin clearance e mintegy 50%-kal magasabb volt, mint a karboplatin monoterápia esetén korábban jelentett értékek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

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

Szoptatás

A docetaxel lipofil anyag, de nem ismert, hogy kiválasztódik-e az anyatejbe. A csecsemőkben jelentkező mellékhatások lehetősége miatt ezért a docetaxel-kezelés idejére a szoptatást abba kell hagyni.

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A kezelés ideje alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

- 1312 beteg 100 mg/m², 121 beteg pedig 75 mg/m² docetaxelt kapott monoterápiában.
- 258, doxorubicinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 406, ciszplatinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 92, trasztuzumabbal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 255, kapecitabinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 332, prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 1276 (744 a TAX 316 vizsgálatban és 532 a GEICAM 9805 vizsgálatban), doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 300, gyomor adenocarcinómában szenvedő (fázis III vizsgálatban 221 beteg és fázis 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).

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 alábbi nemkívánatos gyógyszerhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

Immunrendszeri betegségek és tünetek

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

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában Docetaxel 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%); Ízézés 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 foszfatázszt szint emelkedése a vérben (<4%); G3/4 AST-szint emelkedése (<3%); G3/4 ALT-szint emelkedése (<2%)	

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában Docetaxel 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 bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem-kissejtes tüdőcarcinomában Docetaxel 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 emelkedett bilirubinszint a vérben (<2%)

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

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzés (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 emelkedett bilirubinszint a vérben (<2,5%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése a vérben (<2,5%)	G3/4 emelkedett AST-szint (<1%); G3/4 emelkedett ALT-szint (<1%)

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

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (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%)		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (súlyos: 0,5%)		

MedDRA – szervrendszer- adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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 emelkedett bilirubinszint a vérben (2,1%); G3/4 emelkedett ALT-szint (1,3%);	G3/4 emelkedett AST- szint (0,5%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése a vérben (0,3%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisu Docetaxel terápia esetén

MedDRA – szervrendszer- adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 51,5%); Láz neutropenia (beleértve a láz neutropeniát antibiotikum alkalmazásával) vagy neutropeniás szepszist	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Paresthesia; fejfájás; ízérzés zavara; Hypoaesthesia	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés; kötőhártyagyulladás	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek	Lymphoedema	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Epistaxis; pharyngolanryngealis fájdalom; nasopharyngitis; dyspnoe; köhögés; rhinorrhoea	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger; hasmenés; hányás; székrekedés; stomatitis; dyspepsia; hasi fájdalom	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; erythema; kiütés; körömrendellenességek	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia; arthralgia; végtagfájdalom; csontfájdalom; hátfájás	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia; perifériás oedema; pyrexia; kimerültség; nyálkahártya gyulladás; fájdalom; influenzaszerű tünetek; mellkasi fájdalom; hidegrázás	Letargia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlygyarapodás	

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinómában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú Docetaxel terápia esetén

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Trasztuzumabot és docetaxelt kapó betegekben a hematológiai toxicitás előfordulása magasabb volt, mint a docetaxel önmagában történő alkalmazása során (32% 3/4 fokozatú neutropenia ill. 22%, a NCI-CTC kritériumok alkalmazásával). Megjegyzendő, hogy ez az adat valószínűleg alulértékelt, mivel a docetaxel 100 mg/m² dózisú monoterápiában közismerten a betegek 97%-ánál okoz neutropeniát, 76%-ánál a legalacsonyabb vérsejtszámok alapján ez 4-es fokozatú. A lázas neutropenia/neutropeniával járó szepszis előfordulása szintén emelkedett a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknél (23% a docetaxel önmagában történő alkalmazásakor észlelt 17%-kal szemben).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinómában kapecitabinnal kombinált 75 mg/m² dózisú Docetaxel 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	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%); Körömszíneződés (6%); Onycholysis (G3/4: 1%)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (G3/4: 2%); Arthralgia (G3/4: 1%)	Végtagfájdalom (G3/4: <1%); Hátfájás (G3/4: 1%)

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
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 prosztatacarcinómában prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált 75 mg/m² dózisú Docetaxel terápia esetén

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

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

MedDRA – szervrendszer- adattár	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (G3/4: 2,4%); Neutropeniás fertőzés (G3/4: 2,6%)		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Thrombocytopenia (G3/4: 1,6%); Lázos 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	Érzés zavara (G3/4: 0,6%); Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: <0,1%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%);	Ájulás (G3/4: 0%); Neurotoxicitás (G3/4: 0%); Aluszékonyság (G3/4: 0%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Kötőhártyagyulladás (G3/4: <0,1%)	Fokozott könnytermelés (G3/4: <0,1%);	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,2%);	
Érbetegségek és tünetek	Hőhullámok (G3/4: 0,5%)	Hypotonia (G3/4: 0%); Phlebitis (G3/4: 0%)	Lymphoedema (G3/4: 0%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés (G3/4: 0%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 5,0%); Stomatitis (G3/4: 6,0%); Hányás (G3/4: 4,2%); Hasmenés (G3/4: 3,4%); Székrekedés (G3/4: 0,5%)	Hasi fájdalom (G3/4: 0,4%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (perzisztáló: <3%); Bőr rendellenességek (G3/4: 0,6%); Köröm rendellenességek (G3/4: 0,4%)		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (G3/4: 0,7%); Arthralgia (G3/4: 0,2%)		
A nemi szervekkel és az emlővel kapcsolatos betegségek és tünetek	Amenorrhoea (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 doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált, 75 mg/m² dózisú Docetaxel adjuváns terápia esetén nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

A GEICAM 9805 vizsgálatban a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) és a FAC-karon is 3 betegnél (0,6 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség a követési időszak alatt. A TAC-karon egy beteg meghalt dilatatív cardiomyopathia miatt.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

A TAX 316 vizsgálatban a TAC-karon 744 betegből 687 nél, a FAC-karon pedig 736 betegből 645 nél a kemoterápia befejezése után, a követési időszakig fennálló alopeciáról számoltak be.

A követési periódus végén (a tényleges átlagos követési idő 96 hónap) 29 TAC betegnél (3,9%) és 16 FAC betegnél (2,2%) jelentettek alopeciát.

A GEICAM 9805 vizsgálatban az alopecia a követési időszakban (medián követési idő 10 év és 5 hónap) perzisztált, és a TAC-karon 49 betegnél (9,2%), a FAC-karon pedig 35 betegnél (6,7%) számoltak be alopeciáról. A vizsgálati készítménnyel összefüggő alopecia a TAC-karon 42 betegnél (7,9%), a FAC-karon pedig 30 betegnél (5,8%) kezdődött vagy romlott a követési időszak alatt.

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

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

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

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

Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma

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

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

Neutropeniás szövődmények

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

Neutropeniás szövődmények TAC-kezelésben részesült betegeknél primer 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)
Febrile neutropenia	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropeniás fertőzés	14 (12,6)	21 (5,10)
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 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%); 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%)

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%); Emésztőrendszeri fájdalom (G3/4: 1%); Oesophagitis/dysphagia/odynophagia (G3/4: 0,7%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4%);	Bőrkiütés viszketéssel (G3/4: 0,7%); 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 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 Docetaxel 75 mg/m² terápia esetén

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (G3/4: 6,3%); Neutropeniás fertőzés		
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Daganatos fájdalom (G3/4: 0,6%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 76,3%); Anaemia (G3/4: 9,2%); Thrombocytopenia (G3/4: 5,2%);	Lázás neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (nem súlyos)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia/parosmia; Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 0,6%)	Szédülés	

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 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 parazitaferőzések	Fertőzés (G3/4: 3,6%)	Neutropeniás fertőzés	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Daganatos fájdalom (G3/4: 1,2%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anaemia (G3/4: 12,4%); Thrombocytopenia (G3/4: 4,0%); Lázás neutropenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 12,0%)		

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%); Gastrointestinalis fájdalom (G3/4: 1,2%); Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,4%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4,0%); Viszkető bőrkütiés	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) Akut myeloid leukemia és myelodysplasiás szindróma eseteiről akkor számoltak be docetaxellel összefüggésben, amikor más kemoterápiás szerrel és/vagy sugárterápiával együtt alkalmazták.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

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.

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.

Érbetegségek és tünetek

Ritkán vénás tromboembóliás esetek előfordulásáról számoltak be.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

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

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

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

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

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

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Főként kiszáradáshoz, hányáshoz és tüdőgyulladáshoz társult hyponatraemia eseteit jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, taxánok, ATC kód: L01CD 02

Hatásmechanizmus

A docetaxel daganatellenes szer. Hatását azáltal 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 sejtfunciókhoz nélkülözhetetlen microtubularis hálózat.

Farmakodinámiás hatások

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Emlőcarcinoma

Docetaxel doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinációban: adjuváns terápia

Operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinomás betegek (TAX 316)

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a docetaxel adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinomában és KPS (Karnofsky Performance Scale Index) $\geq 80\%$ esetén 18-70 év közötti betegekben. A pozitív nyirokcsomók száma (1-3, 4+) alapján történő besorolást követően 1491 beteg került randomizálásra. Az egyik csoport 50 mg/m² doxorubicin és 500 mg/m² ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m² docetaxelt (TAC csoport), míg a másik csoport 50 mg/m² doxorubicin adását követően 500 mg/m² fluorouracilt és 500 mg/m² ciklofoszfamidot kapott (FAC csoport). Mindkét kezelés háromhetente egy alkalommal történt 6 cikluson keresztül. A docetaxel egyórás infúzióban, a többi gyógyszer intravénás bolusban

került beadásra az első napon. A G-CSF szekunder profilaxisként került alkalmazásra azon betegeknél, akiknél szövődményes neutropenia (lázás neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy infekció) lépett fel. A TAC vizsgálati csoportba került betegek antibiotikum profilaxisként napi kétszer 500 mg ciprofloxacint kaptak szájon át, 10 napon át minden ciklus 5. napjától kezdődően vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén és/vagy progeszteron receptor-pozitív betegek mindkét vizsgálati csoportban napi 20 mg tamoxifent kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 69%-ánál, ill. a FAC-kezelést kapók 72%-ánál a helyi irányelveknek megfelelően adjuváns sugárkezelést írtak elő a részvevő intézményekben. 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 az 10. évben a visszaesések száma csökkent a FAC-kezelésben részesülőkkel összehasonlítva (39% ill. 45%) ami 6%-os abszolút kockázat csökkenésnek 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 házard*	95% CI	p =	Kockázati hányados*	95% CI	p =
Pozitív nyirokcsomók száma	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
Összes							
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 kockázati hányados a TAC-kezelés hosszabb betegségmentes túléléssel és teljes túléléssel kapcsolatos összefüggésére utal a FAC-kezeléssel összehasonlítva.

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

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a docetaxel 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 (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 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 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 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 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%-os CI
Összesen	539	0,68	0,49-0,93
Életkor szerinti 1-es kategória			
< 50 év	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 év	279	0,67	0,43-1,05
Életkor szerinti 2-es kategória			
< 35 év	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 év	497	0,73	0,52-1,01

Beteg alcsoportok	Betegek száma a TAC csoportban	Betegségmentes túlélés	
		Relatív hazard*	95%-os CI
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 indikációjának				
Nem	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Igen	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42- 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin és ciklofoszfamid

CI = konfidencia intervallum, ER = ösztrogén-receptor PR = progeszteron-receptor

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

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

Docetaxel monoterápia

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkiláló anyagra nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő beteget vizsgáltak, akik 100 mg/m² docetaxelt kaptak három hetente 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 hat hetente és 6 mg/m² három hetente). A docetaxel hatására nőtt a válaszarány (33% szemben 12%, $p < 0,0001$), és a progresszióig eltelt idő (11 hétről 19 hétre, $p = 0,0004$), valamint az teljes túlélés (9 hónapról 11 hónapra, $p = 0,01$).

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

Egy nyílt, multicentrikus, randomizált III. fázisú vizsgálatban a docetaxel monoterápiát és a paklitaxel terápiát hasonlították össze előrehaladott emlőcarcinomás betegeknél, akiknek korábban antraciklin kezelésben kellett volna részesülniük. A 449 randomizált beteg egyik csoportja docetaxelt kapott monoterápiaként, 100 mg/m² adagban és egyórás infúzióban alkalmazva, a másik csoport paklitaxel-kezelést kapott 175 mg/m² adagban, háromórás infúzió formájában. Mindkét kezelési sémát háromhetente alkalmazták.

Anélkül, hogy a vizsgálat elsődleges végpontját befolyásolta volna - összesített válaszarány (32% vs 25%, $p = 0,10$) - a docetaxel meghosszabította a progresszióig eltelt 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 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 haláletet az AT-karon egy betegnél (pangásos szívelégtelenség), az AC-karon 4 betegnél történt (1 betegnél szепtikus sokk miatt, 3 betegnél pangásos szívelégtelenség miatt).

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

Docetaxel 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 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

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

² A túlélés becsült középideje

Docetaxel kapecitabinnal kombinációban

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

Nem-kissejtes tüdőcarcinoma

Előzetes kemoterápiás kezelésben részesült betegek, sugárterápiával vagy anélkül

A III. fázisú vizsgálatokban az előzetesen már kezelt betegeknél a progresszióig eltelt idő (12,3 hét vs. 7 hét) és a teljes túlélés jelentősen hosszabb volt a 75 mg/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 válaszány 6,8% volt az értékelhető betegeknél, a válasz átlagos időtartama 26,1 hét volt.

Docetaxel platina származékokkal kombinációban előzetes kemoterápiában nem részesült betegeknél

Egy III. fázisú vizsgálatban 1218 olyan IIIB vagy IV stádiumú nem-kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő beteget vizsgáltak 70%-os, vagy annál nagyobb KPS-el, akik előzőleg nem kaptak kemoterápiás kezelést. A betegeket a következő csoportokba randomizálták: docetaxel (T) 75 mg/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 középidőt és a válaszarány adatokat a következő táblázat tartalmazza:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statisztikai analízis
Összesített túlélés (Elsődleges végpont): A túlélés középidője (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 középidő (hetek)	22,0	23,0	Relatív hazard: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Összesített válaszarány (%)	31,6	24,5	Különbség: 7,1% [95% CI: 0,7, 13,5]

*A többszörös összehasonlításokhoz korrigálva, és a statisztikai 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/karboptatin kombináció sem hasonlóan, sem rosszabbnak nem bizonyult a referencia kezelésként alkalmazott VCis kombinációval összehasonlítva.

Prostata carcinoma

A docetaxel prednizonnal vagy prednizolonnal való kombinációjának biztonságosságát és hatásosságát hormonrezisztens metasztatikus prosztatákban szenvedő betegek esetében randomizált multicentrikus fázis III vizsgálatban értékelték. Az 1006 betegből azokat, akiknél a KPS ≥ 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 túlélés növekedés nem volt szignifikáns a mitoxantron kontroll karjában tapasztaltakhoz képest. A docetaxel különböző karjainak hatásossági végpontjait a kontroll karral szemben a következő táblázat foglalja össze:

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

†Réteges log rang-próba

*Statisztikai szignifikancia küszöb=0,0175

**PSA: Prostatata specifikus antigén

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

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

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

Cél	TCF n = 221	CF n = 224
A progresszióig eltelt középidej (hónap) (95%CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Relatív hazard (95%CI)	1,473 (1,189-1,825)	
*p-érték	0,0004	

Cél	TCF n = 221	CF n = 224
A túlélés középidéje (hónap)	9,2	8,6
(95%CI)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
2 éves becsült érték (%)	18,4	8,8
Relatív hazard	1,293	
(95%CI)	(1,041-1,606)	
*p-érték	0,0201	
Összesített válaszarány (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-érték	0,0106	
Betegség progressziója mint a legjobb 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-fluorouracil (F) kaptak naponta (PF) 5 napon keresztül. Ezt a kezelési sémát három hetes ciklusokban 4 kezelési cikluson keresztül alkalmazták abban az esetben, ha 2 ciklust követően legalább csekély választ (a tumor kétdimenziós módszerrel vizsgált méretének $\geq 25\%$ -os csökkenése) tapasztaltak. A kemoterápiás kezelés befejezését követően minimum 4, maximum 7 héttel, azok a betegek, akiknek a betegsége nem fejlődött tovább, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően alkalmazott (PF/RT) sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek. A locoregionalis besugárzást vagy hagyományos 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 ciprofloxacinnal 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
Medián progressziómentes túlélés (hónap) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Korrigált relatív hazard (95% CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-érték	0,0042	
Túlélés középideje (hónap) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Relatív hazard (95% CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-érték	0,0128	
A legjobb összesített válasz a kemoterápiára (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-érték	0,006	
A legjobb összesített válasz a vizsgálati kezelésre [kemoterápia+/- sugárterápia] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-érték	0,006	
A válasz medián időtartama a kemoterápia + sugárterápiára (hónap) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Relatív hazard (95% CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-érték	0,0457	

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

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

** Nem rétegzett log rang-próba

*** Khí-négyzet teszt

Életminőségi paraméterek

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

Klinikai haszon paraméterek

A performance status skála szerint, melyet a fej- és nyak alsó részére 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 (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 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 esetén. A másodlagos végpont, PFS, 29%-os kockázatsökkenést mutatott a progresszió vagy halál tekintetében és 22 hónapos javulást a PFS középidejét illetően (TPF-re 35,5 hónap és a PF-re 13,1). Ez szintén statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, 0,71-es HR; 0,56-0,90-os 95% CI ; log-rank teszt p = 0,004. A hatásossági eredményeket a következő táblázat mutatja be:

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

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

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

* Nem korrigált rétegzett log rang-próba

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

*** Kí-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 szakaszra pedig 11,1 órás felezési idővel. A késői szakasz részben annak tulajdonítható, hogy a docetaxel viszonylag lassan áramlik ki a perifériás eloszlási térből.

Eloszlás

A 100 mg/m² -es adag egyórás infúzióban történő alkalmazása után 3,7 µg/ml-es átlagos csúcsplazmaszintet kaptak, a megfelelő AUC pedig 4,6 óra·µg/ml volt. A teljes test clearance középértéke 21 l/h/m², a dinamikus egyensúlyú megoszlási tére 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 gyógyszer csak nagyon kis mennyisége távozott.

Különleges betegcsoportok

Kor és nem

577 beteg bevonásával végeztek a docetaxellel populációs farmakokinetikai analízist. A modell által becsült farmakokinetikai paraméterek nagyon közel álltak a fázis I. vizsgálatok alapján becsült értékekhez. A docetaxel farmakokinetikai tulajdonságait nem módosította a beteg kora vagy neme.

Károsodott májműködés

Kis számú beteg (n = 23) esetében, akik enyhe, illetve közepes fokú májkárosodásban szenvedtek (ALT, AST ≥ 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 profiljával.

Ciszplatin és 5-fluoruracil

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

Prednizon és dexametazon

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

Prednizolon

Nem észlelték a prednizolonnak a docetaxel farmakokinetikájára gyakorolt hatását.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A docetaxel lehetséges karcinogén hatását nem tanulmányozták.

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

A 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

Vízmentes etanol
Poliszorbát 80
Citromsav (pH beállításhoz)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg
12 hónap

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 zsákhöz történő hozzáadást követően

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

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

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

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

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C -on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A hígított gyógyszerkészítményre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

4 ml koncentrátumot oldatos infúzióhoz tartalmazó 10 ml-es átlátszó (I-es típusú) injekciós üveg bromobutil gumidugóval, alumínium záróelemmel és lepatintható műanyag kupakkal.

1 db vagy 5 db injekciós üveg dobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

Amennyiben a Docetaxel Mylan koncentrátum, vagy oldatos infúzió érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a Docetaxel Mylan koncentrátum, vagy oldatos infúzió érintkezésbe kerül a nyálkahártyákkal, akkor azokat vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

Előkészítés az intravénás alkalmazásra

Az infúziós oldat elkészítése

Egynél több injekciós üvegre lehet szükség ahhoz, hogy a beteg számára szükséges adagot megkapjuk. A beteg számára szükséges, milligrammban kifejezett adag alapján, beosztással ellátott és túvel felszerelt fecskendő segítségével aszeptikusan szívja ki a megfelelő térfogatú, 20 mg/ml docetaxelt tartalmazó koncentrátumot oldatos infúzióhoz a kellő számú injekciós üvegből. Egy 140 mg-os docetaxel adaghoz például 7 ml docetaxel oldatos infúzióhoz való koncentrátumra lenne szükség.

A megfelelő mennyiségű oldatot egy 5%-os glükóz oldatos infúziót vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba kell injektálni. Ha 190 mg-

nál nagyobb docetaxel dózisa van szükség, akkor nagyobb mennyiségű infúziós oldatot használjon, így az infúziós oldat koncentrációja nem haladja meg a 0,74 mg/ml-t.

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

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

Mint minden parenterális készítményt, a Docetaxel Mylan oldathoz való koncentrátumot vagy hígított oldatos infúziót használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/11/748/003 - 1 injekciós üveg
EU/1/11/748/004 - 5 injekciós üveg

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. január 31.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

<{ÉÉÉÉ. hónap}>

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum oldatos infúzióhoz milliliterenként 20 mg (vízmentes) docetaxelt tartalmaz. 200 mg docetaxel 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

Ismert hatású segédanyagok:

A koncentrátum oldatos infúzióhoz milliliterenként 395 mg vízmentes etanolt tartalmaz.

3,95 g vízmentes etanol 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A koncentrátum halványsárga vagy barnás-sárga színű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőcarcinoma

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

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

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

Docetaxel Mylan 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 Mylan prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban hormon rezisztens metasztatikus prostata carcinoma kezelésére javallt.

Gyomor adenocarcinoma

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Ajánlott adag:

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

A docetaxelt egy órás infúzióban kell beadni három hetente.

Emlőcarcinoma

Az operálható, 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 soronkövetkező docetaxel adagokat közvetlenül a trasztuzumab infúzió befejezése után adták be, amennyiben az előző trasztuzumab adag jól tolerálható volt. A trasztuzumab adagjával és alkalmazásával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

Kapecitabinnal kombinációban a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/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 dózisának 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 ciszplatin követ 30-60 perces infúzióban. Egy előzetes sikertelen, platinaalapú kemoterápiás kezelést követően a docetaxel monoterápia ajánlott adagja 75 mg/m².

Prostatacarcinoma

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

Gyomor adenocarcinoma

A docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² egyórás infúzióban, ezt 1-3 órán át tartó infúzióban 75 mg/m² ciszplatin követi (mindkettő csak az 1. nap), majd a ciszplatin infúzió befejezése után 5 napig 750 mg/m² /nap 5-fluorouracil 24-órás folyamatos infúzió következik. A kezelést három hetente ismétlik. A betegeket a ciszplatin alkalmazásához antiemetikus premedikációban és megfelelő hidratációban kell részesíteni. A hematológiai toxicitás kockázatának csökkentése végett profilaktikus G-CSF-t kell használni (lásd még „Az adag módosítása kezelés közben”).

Fej-nyaki carcinoma

A betegeket (a ciszplatin alkalmazását megelőzően és azt követően) antiemetikus premedikációban és megfelelő 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 ciszplatin 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 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/mm⁴ 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 ciszplatín dózisének módosítására vonatkozóan lásd a megfelelő alkalmazási előírást.

Kapecitabin kombináció esetén

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

Ciszplatín 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 szövődmenyes 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 (lásd 4.4 pont).

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

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).

Túlérzékenységi reakciók

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

Bőrreakciók

Megfigyelték a végtagok (a 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).

Folyadékretenció

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

Légzőrendszeri zavarok

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

Amennyiben új, vagy romló pulmonális tünetek jelentkeznek a betegeket gondosan ellenőrizni, azonnal megvizsgálni és megfelelően kezelni kell. A diagnózis felállításáig javasolt a

docetaxel-kezelés megszakítása. A korai támogató kezelések segíthetnek az állapot javításában. A docetaxel-kezelés folytatásának előnyeit körültekintően kell mérlegelni.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Azokban a 100 mg/m² docetaxel monoterápiában részesülő betegekben, akiknél a szérumsztranszamináz (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 betegekben, akiknél a májfunkciós próbák emelkedett értékeit 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 normálértéknél felső határának 2,5-szeresénél magasabb alkalikus foszfatáz szinttel és a normálérték felső határát meghaladó bilirubinszinttel. Ezeknél a betegekben 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 betegekben, akik a docetaxelt trasztuzumabbal kombinálva, főleg antraciklin (doxorubicin vagy epirubicin)-tartalmú kemoterápiát követően kapták. Ez lehet közepes fokú, súlyos vagy halálos kimenetelű (lásd 4.8 pont).

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

Szembetegségek

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

Egyéb

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

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

Az emlőcarcinoma adjuváns kezelésével kapcsolatos további figyelmeztetések

Szövődményes neutropenia

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

Gyomor-bélrendszeri szövődmények

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

Pangásos szívelégtelenség (CHF)

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)

Leukemia

Doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben (TAC – Docetaxel Mylan/antraciklin/ciklofoszfamid) részesülő betegeknél, a később jelentkező myelodysplasia és a myeloid leukemia kockázata hematológiai utánkövetést tesz szükségessé.

4 vagy több pozitív nyirokcsomó

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

Idősek

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

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

A gyomorrák vizsgálata során, 300 ciszplatín és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-el 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 betegekkal összehasonlítva nagyobb volt a súlyos nemkívánatos események előfordulása.

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

Segédanyagok

Ez a készítmény 50 térfogat% etanolt (alkoholt)(legfeljebb 3,95 g injekciós üvegenként, 100 ml sörrel, 40 ml borral megegyező adag) tartalmaz. Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas. Terhes vagy szoptató nők, gyermekek és magas rizikófaktorú betegek (pl.: máj betegség vagy epilepszia) esetén a készítmény szedése megfontolandó.

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

A készítményben található alkohol mennyisége károsan befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

A docetaxel farmakokinetikáját prednizon mellett metasztatikus 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 kontrollos vizsgálat korlátozott adatai a docetaxel és a karboplatin közötti kölcsönhatásra utalnak. Docetaxellel kombinációban a karboplatin clearance e mintegy 50%-kal magasabb volt, mint a karboplatin monoterápia esetén korábban jelentett értékek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

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

Szoptatás:

A docetaxel lipofil anyag, de nem ismert, hogy kiválasztódik-e az anyatejbe. A csecsemőkben jelentkező mellékhatások lehetősége miatt ezért a docetaxel-kezelés idejére a szoptatást abba kell hagyni.

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A kezelés ideje alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

- 1312 beteg 100 mg/m², 121 beteg pedig 75 mg/m² docetaxelt kapott monoterápiában.
- 258, doxorubicinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 406, ciszplatinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 92, trasztuzumabbal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 255, kapecitabinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 332, prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 1276 (744 a TAX 316 vizsgálatban és 532 a GEICAM 9805 vizsgálatban), doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 300, gyomor adenocarcinómában szenvedő (fázis III vizsgálatban 221 beteg és fázis 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).

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 alábbi nemkívánatos gyógyszerhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

Immunrendszeri betegségek és tünetek

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

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában Docetaxel 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%); Ízézés 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 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 bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem-kissejtjes tüdőcarcinomában Docetaxel 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 emelkedett bilirubinszint a vérben (<2%)

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

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (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 emelkedett bilirubinszint a vérben (<2,5%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése a vérben (<2,5%)	G3/4 emelkedett AST-szint (<1%); G3/4 emelkedett ALT-szint (<1%)

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

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (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%)		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (súlyos: 0,5%)		

MedDRA – szervrendszer- adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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 emelkedett bilirubinszint a vérben (2,1%); G3/4 emelkedett ALT- szint (1,3%);	G3/4 emelkedett AST-szint (0,5%); G3/4 alkalikus foszfatázszint emelkedése a vérben (0,3%)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisu Docetaxel terápia esetén

MedDRA – szervrendszer- adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 51,5%); Láz neutropenia (beleértve a láz neutropeniát antibiotikum alkalmazásával) vagy neutropeniás szepszist	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Paresthesia; fejfájás; ízérzés zavara; Hypoaesthesia	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés; 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 trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú Docetaxel terápia esetén

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Trasztuzumabot és docetaxelt kapó betegekben a hematológiai toxicitás előfordulása magasabb volt, mint a docetaxel önmagában történő alkalmazása során (32% 3/4 fokozatú neutropenia ill. 22%, a NCI-CTC kritériumok alkalmazásával). Megjegyzendő, hogy ez az adat valószínűleg alulértékelt, mivel a docetaxel 100 mg/m² dózisú monoterápiában közismerten a betegek 97%-ánál okoz neutropeniát, 76%-ánál a legalacsonyabb vérsejtszámok alapján ez 4-es fokozatú. A lázas neutropenia/neutropeniával járó szepszis előfordulása szintén emelkedett a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknél (23% a docetaxel önmagában történő alkalmazásakor észlelt 17%-kal szemben).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinómában kapecitabinnal kombinált 75 mg/m² dózisú Docetaxel 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	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%); Körömszíneződés (6%); Onycholysis (G3/4: 1%)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (G3/4: 2%); Arthralgia (G3/4: 1%)	Végtagfájdalom (G3/4: <1%); Hátfájás (G3/4: 1%)

MedDRA – szervrendszer- adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
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 prosztatacarcinómában prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált 75 mg/m² dózisú Docetaxel terápia esetén

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

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

MedDRA – szervrendszer- adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (G3/4: 2,4%); Neutropeniás fertőzés (G3/4: 2,6%)		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Thrombocytopenia (G3/4: 1,6%); Láz neutropenia (G3/4: NA)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		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 könytermelés (G3/4: <0,1%);	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,2%);	
Érbetegségek és tünetek	Hőhullámok (G3/4: 0,5%)	Hypotonia (G3/4: 0%) Phlebitis (G3/4: 0%)	Lymphoedema (G3/4: 0%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés (G3/4: 0%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 5,0%); Stomatitis (G3/4: 6,0%); Hányás (G3/4: 4,2%); Hasmenés (G3/4: 3,4%); Székrekedés (G3/4: 0,5%)	Hasi fájdalom (G3/4: 0,4%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (perzisztáló: <3%); Bőr rendellenességek (G3/4: 0,6%); Köröm rendellenességek (G3/4: 0,4%)		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (G3/4: 0,7%); Arthralgia (G3/4: 0,2%)		
A nemi szervekkel és az emlővel kapcsolatos betegségek és tünetek	Amenorrhoea (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 doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált, 75 mg/m² dózisú Docetaxel adjuváns terápia esetén nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

A GEICAM 9805 vizsgálatban a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) és a FAC-karon is 3 betegnél (0,6 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség a követési időszak alatt. A TAC-karon egy beteg meghalt dilatatív cardiomyopathia miatt.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

A TAX 316 vizsgálatban a TAC-karon 744 betegből 687 nél, a FAC-karon pedig 736 betegből 645 nél a kemoterápia befejezése után, a követési időszakig fennálló alopeciáról számoltak be.

A követési periódus végén (a tényleges átlagos követési idő 96 hónap) 29 TAC betegnél (3,9%) és 16 FAC betegnél (2,2%) jelentettek alopeciát.

A GEICAM 9805 vizsgálatban az alopecia a követési időszakban (medián követési idő 10 év és 5 hónap) perzisztált, és a TAC-karon 49 betegnél (9,2%), a FAC-karon pedig 35 betegnél (6,7%) számoltak be alopeciáról. A vizsgálati készítménnyel összefüggő alopecia a TAC-karon 42 betegnél (7,9%), a FAC-karon pedig 30 betegnél (5,8%) kezdődött vagy romlott a követési időszak alatt.

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

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

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

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

Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma

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

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

Neutropeniás szövődmények

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

Neutropeniás szövődmények TAC-kezelésben részesült betegeknél primer 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)
Febrile neutropenia	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropeniás fertőzés	14 (12,6)	21 (5,10)
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 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%)

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%); Emésztőrendszeri fájdalom (G3/4: 1%); Oesophagitis/dysphagia/odynophagia (G3/4: 0,7%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4%);	Bőrkiütés viszketéssel (G3/4: 0,7%); 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 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 Docetaxel 75 mg/m² terápia esetén

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (G3/4: 6,3%); Neutropeniás fertőzés		
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Daganatos fájdalom (G3/4: 0,6%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 76,3%); Anaemia (G3/4: 9,2%); Thrombocytopenia (G3/4: 5,2%);	Lázás neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (nem súlyos)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia/parosmia; Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 0,6%)	Szédülés	

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	Fertőzés (G3/4: 3,6%)	Neutropeniás fertőzés	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Daganatos fájdalom (G3/4: 1,2%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anaemia (G3/4: 12,4%); Thrombocytopenia (G3/4: 4,0%); Lázás neutropenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység

MedDRA – szervrendszer-adatbázis	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia/parosmia (G3/4: 0,4%); Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%)	Szédülés (G3/4: 2,0%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés	Conjunctivitis
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Halláskárosodás (G3/4: 1,2%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 2,0%)	Myocardialis ischaemia
Érbetegségek és tünetek			Vénás rendellenességek
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 13,9%); Stomatitis (G3/4: 20,7%); Hányás (G3/4: 8,4%); Hasmenés (G3/4: 6,8%); Oesophagitis/dysphagia /odynophagia (G3/4: 12,0%); Székrekedés (G3/4: 0,4%)	Dyspepsia (G3/4: 0,8%); Gastrointestinalis fájdalom (G3/4: 1,2%); Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,4%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4,0%); Viszkető 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) Akut myeloid leukemia és myelodysplasiás szindróma eseteiről akkor számoltak be docetaxellel összefüggésben, amikor más kemoterápiás szerrel és/vagy sugárterápiával együtt alkalmazták.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

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.

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, halláscsökkenés és/vagy halláscsökkenés ritka eseteiről.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Myocardialis infarctus ritka eseteit jelentették.

Érbetegségek és tünetek

Ritkán vénás tromboembóliás esetek előfordulásáról számoltak be.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

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

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

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

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

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

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Főként kiszáradáshoz, hányáshoz és tüdőgyulladáshoz társult hyponatraemia eseteit jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 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, 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 és biztonságosság

Emlőcarcinoma

Docetaxel doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinációban: adjuváns terápia

Operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinomás betegek (TAX 316)

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a docetaxel adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinomában és KPS (Karnofsky Performance Scale Index) $\geq 80\%$ esetén 18-70 év közötti betegekben. A pozitív nyirokcsomók száma (1-3, 4+) alapján történő besorolást követően 1491 beteg került randomizálásra. Az egyik csoport 50 mg/m² doxorubicin és 500 mg/m² ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m² docetaxelt (TAC

csoport), míg a másik csoport 50 mg/m² doxorubicin adását követően 500 mg/m² fluorouracilt és 500 mg/m² ciklofoszfamidot kapott (FAC csoport). Mindkét kezelés háromhetente egy alkalommal történt 6 cikluson keresztül. A docetaxel egyórás infúzióban, a többi gyógyszer intravénás bolusban került beadásra az első napon. A G-CSF szekunder profilaxisként került alkalmazásra azon betegeknél, akiknél szövődményes neutropenia (lázás neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy infekció) lépett fel. A TAC vizsgálati csoportba került betegek antibiotikum profilaxisként napi kétszer 500 mg ciprofloxacint kaptak szájon át, 10 napon át minden ciklus 5. napjától kezdődően vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén és/vagy progeszteron receptor-pozitív betegek mindkét vizsgálati csoportban napi 20 mg tamoxifent kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 69%-ánál, ill. a FAC-kezelést kapók 72%-ánál a helyi irányelveknek megfelelően adjuváns sugárkezelést írtak elő a részvevő intézményekben. 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 az 10. évben a visszaesések száma csökkent a FAC-kezelésben részesülőkkel összehasonlítva (39% ill. 45%) ami 6%-os abszolút kockázat csökkenésnek 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 =	Kockázati hányados*	95% CI	p =
Pozitív nyirokcsomók száma	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
Összes							
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 kockázati hányados a TAC-kezelés hosszabb betegségmentes túléléssel és teljes túléléssel kapcsolatos összefüggésére utal a FAC-kezeléssel összehasonlítva.

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

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a docetaxel 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 (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 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 előtti 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 részesülökhöz 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 részesülökhöz 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 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%-os CI
Összesen	539	0,68	0,49-0,93
Életkor szerinti 1-es kategória			
< 50 év	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 év	279	0,67	0,43-1,05

Beteg alcsoportok	Betegek száma a TAC csoportban	Betegségmentes túlélés	
		Relatív hazard*	95%-os CI
Életkor szerinti 2-es kategória			
< 35 év	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 év	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreceptor státusz			
Negatív	195	0,7	0,45-1,1
Pozitív	344	0,62	0,4-0,97
Tumor mérete			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Szövettani grade			
Grade 1 (ide tartozik a meg nem határozott grade is)	64	0,79	0,24-2,6
Grade 2	216	0,77	0,46-1,3
Grade 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopauza státusza			
Premenopauza	285	0,64	0,40-1
Postmenopauza	254	0,72	0,47-1,12

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

TAC = docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin és ciklofoszfamid

CI = konfidencia intervallum, ER = ösztrogén-receptor PR = progeszteron-receptor

*ER/PR-negatív vagy Grade 3 vagy >5 cm-es tumor méret

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

Docetaxel monoterápia

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkiláló anyagra nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő beteget vizsgáltak, akik 100 mg/m² docetaxelt kaptak három hetente 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 hat hetente és 6 mg/m² három hetente). A docetaxel hatására nőtt a válaszarány (33% szemben 12%, $p < 0,0001$), és a progresszióig eltelt idő (11 hétről 19 hétre, $p = 0,0004$), valamint az teljes túlélés (9 hónapról 11 hónapra, $p = 0,01$).

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

Egy nyílt, 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 meghosszabította 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 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 septicus sokk miatt, 3 betegnél pangásos szívelégtelenség miatt).

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

Docetaxel trastuzumabbal kombinációban

A docetaxel trastuzumabbal kombinációban történő alkalmazását olyan metasztatikus emlőcarcinómás betegeknél vizsgálták, akiknél a daganat HER2 overexpressziót mutatott, és akik előzetesen még nem részesültek metasztatikus betegség elleni kemoterápiás kezelésben. 186 beteg randomizálása történt trastuzumabbal vagy anélkül adott docetaxel (100 mg/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 pivotal vizsgálatban az immunhisztokémia volt (IHC). A betegek kisebb részében fluoreszcensz in-situ hibridizációt végeztek (FISH). A vizsgálatban a betegek 87%-a bizonyult az IHC alapján 3+ betegségben szenvedőnek és a beválasztott betegek 95%-a volt IHC 3+ és/vagy FISH pozitív. A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összesítve:

Paraméter	Docetaxel és trastuzumab 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

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

² A túlélés becsült középideje

Docetaxel kapecitabinnal kombinációban

Egy multicentrikus, randomizált, kontrolllos, III. fázisú klinikai vizsgálat adatai támasztják alá a docetaxel kapecitabinnal történő kombinált alkalmazását lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésében előzetes antraciklint tartalmazó citotoxikus kemoterápia sikertelenségét követően. Ebben a vizsgálatban 255 beteget randomizáltak véletlenszerűen a docetaxellel (75 mg/m² egyórás infúzióban három hetente) és kapecitabinnal (1250 mg/m² naponta kétszer két hétig, amit egyhetes nyugalmi periódus követ), illetve 256 beteget a csak docetaxellel kezelt csoportba (100 mg/m² egyórás infúzióban három hetente). A túlélés a docetaxel + kapecitabin kombinációs karban jobb volt (p = 0,0126). A túlélés középideje 442 nap volt (docetaxel + kapecitabin) szemben a 352 nappal (csak docetaxel). Az átlagos objektív válaszarány a teljes randomizált populációban (a klinikus értékelése alapján) 41,6% (docetaxel + kapecitabin), illetve 29,7% volt (csak docetaxel); p = 0,0058. A betegség progressziójáig eltelt idő a docetaxel + kapecitabin karban volt jobb (p < 0,0001). A progresszióig eltelt középideje 186 nap (docetaxel + kapecitabin), illetve 128 nap volt (csak docetaxel).

Nem-kissejtes tüdőcarcinoma

Előzetes kemoterápiás kezelésben részesült betegek, sugárterápiával vagy anélkül

A III. fázisú vizsgálatokban az előzetesen már kezelt betegeknél a progresszióig eltelt idő (12,3 hét vs. 7 hét) és a teljes túlélés jelentősen hosszabb volt a 75 mg/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 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 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 (hetek)	22,0	23,0	Relatív hazard: 1,032 [95%CI: 0,876; 1,216]
Összesített válaszarány (%)	31,6	24,5	Különbség: 7,1% [95% CI: 0,7, 13,5]

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

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

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

Prostata carcinoma

A docetaxel prednizonnal vagy prednizolonnal való kombinációjának biztonságosságát és hatásosságát hormonrezisztens metasztatikus prosztatarákban szenvedő betegek esetében randomizált multicentrikus fázis III vizsgálatban értékelték. Az 1006 betegből azokat, akiknél a KPS ≥ 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 karal szemben a következő táblázat foglalja össze:

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

[†]Réteges log rang-próba

*Statisztikai szignifikancia küszöb=0,0175

**PSA: Prostatata specifikus antigén

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

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

Gyomor adenocarcinoma

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálatot folytattak le, hogy kiértékeljék a docetaxel biztonságosságát és a hatásosságát, metasztatikus gyomor adenocarcinómában – beleértve a gastroesophagealis junctió 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

Cél	TCF n = 221	CF n = 224
A progresszióig eltelt középidej (hónap) (95%CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Relatív hazard (95%CI)	1,473 (1,189-1,825)	
*p-érték	0,0004	

Cél	TCF n = 221	CF n = 224
A túlélés középidője (hónap)	9,2	8,6
(95%CI)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
2 éves becsült érték (%)	18,4	8,8
Relatív hazard	1,293	
(95%CI)	(1,041-1,606)	
*p-érték	0,0201	
Összesített válaszarány (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-érték	0,0106	
Betegség progressziója mint a legjobb 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 utánpótlási időtartamú aktuális túlélési analízis már nem mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget, habár mindvégig a TCF kezelés előnyére utalt és az utánpótlás 18 és 30 hónapja között egyértelműen megfigyelhető volt a TCF 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 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-fluorouracil (F) kaptak naponta (PF) 5 napon keresztül. Ezt a kezelési sémát három hetes ciklusokban 4 kezelési cikluson keresztül alkalmazták abban az esetben, ha 2 ciklust követően legalább csekély választ (a tumor kétdimenziós módszerrel vizsgált méretének $\geq 25\%$ -os csökkenése) tapasztaltak. A kemoterápiás kezelés befejezését követően minimum 4, maximum 7 héttel, azok a betegek, akiknek a betegsége nem fejlődött tovább, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően alkalmazott (PF/RT) sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek. A locoregionalis besugárzást vagy hagyományos 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 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 középideje, mely a mortalitás kockázatának 28%-os csökkenésével ($p = 0,0128$) járt, szintén szignifikánsan hosszabb volt a TPF karon, mint a PF karon (teljes túlélés középideje: 18,6 vs 14,5 hónap). A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összefoglalva.

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

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

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

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

** Nem rétegzett log rang-próba

*** Khí-négyzet teszt

Életminőségi paraméterek

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

Klinikai 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, 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 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 esetén. A másodlagos végpont, PFS, 29%-os kockázatsökkenést mutatott a progresszió vagy halál tekintetében és 22 hónapos javulást a PFS középidejét illetően (TPF-re 35,5 hónap és a PF-re 13,1). Ez szintén statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, 0,71-es HR; 0,56-0,90-os 95% CI; log-rank teszt p = 0,004. A hatásossági eredményeket a következő táblázat mutatja be:

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

Végpont	docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Teljes túlélés középideje (hónapok) (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	
PFS középideje (hónapok) (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) ***p-érték	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
0,070		
A legjobb összesített válasz (CR + PR) a vizsgálati kezelésre [kemoterápia +/- sugárkezeléssel kombinált kemoterápia] (%) (95%CI) ***p-érték	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
0,209		

Egynél kisebb relatív házár a docetaxel + ciszplatint + 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 szakaszra pedig 11,1 órás felezési idővel. A késői szakasz részben annak tulajdonítható, hogy a docetaxel viszonylag lassan áramlik ki a perifériás eloszlási térből.

Eloszlás

A 100 mg/m² -es adag egyórás infúzióban történő alkalmazása után 3,7 µg/ml-es átlagos csúcsplazmaszintet kaptak, a megfelelő AUC pedig 4,6 óra µg/ml volt. A teljes test clearance középértéke 21 l/h/m², a dinamikus egyensúlyú megoszlási tér pedig 113 l volt. A teljestest-clearance interindividuális variációja megközelítőleg 50%-os volt. A docetaxel több mint 95%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

Elimináció

Három daganatos betegen végeztek vizsgálatot 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 gyógyszer csak nagyon kis mennyisége távozott.

Különleges betegcsoportok

Kor és nem

577 beteg bevonásával végeztek a docetaxellel populációs farmakokinetikai analízist. A modell által becsült farmakokinetikai paraméterek nagyon közel álltak a fázis I. vizsgálatok alapján becsült értékekhez. A docetaxel farmakokinetikai tulajdonságait nem módosította a beteg kora vagy neme.

Károsodott májműködés

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

Folyadékretenció

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

Kombinált kezelés

Doxorubicin

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

Kapecitabin

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

Ciszplatin

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

Ciszplatin és 5-fluoruracil

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

Prednizon és dexametazon

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

Prednizolon

Nem észlelték a prednizolonnak a docetaxel farmakokinetikájára gyakorolt hatását.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A docetaxel lehetséges karcinogén hatását nem tanulmányozták.

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

A 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

Vízmentes etanol
Poliszorbát 80
Citrómsav (pH beállításhoz)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg
12 hónap

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 zsákhöz történő hozzáadást követően

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

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

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

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

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A hígított gyógyszerkészítményre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml koncentrátumot oldatos infúzióhoz tartalmazó 15 ml-es átlátszó (I-es típusú) injekciós üveg bromobutil gumidugóval, alumínium záróelemmel és lepattintható műanyag kupakkal.

1 db vagy 5 db injekciós üveg dobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

Amennyiben a Docetaxel Mylan koncentrátum, vagy oldatos infúziós érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a Docetaxel Mylan koncentrátum, vagy oldatos infúzió érintkezésbe kerül a nyálkahártyákkal, akkor azokat vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

Előkészítés az intravénás alkalmazásra

Az infúziós oldat elkészítése

Egynél több injekciós üvegre lehet szükség ahhoz, hogy a beteg számára szükséges adagot megkapjuk. A beteg számára szükséges, milligrammban kifejezett adag alapján, beosztással ellátott és túvel felszerelt fecskendők segítségével aszeptikusan szívja ki a megfelelő térfogatú, 20 mg/ml docetaxelt tartalmazó koncentrátumot oldatos infúzióhoz a kellő számú injekciós üvegből. Egy 140 mg-os docetaxel adaghoz például 7 ml docetaxel oldatos infúzióhoz való koncentrátumra lenne szükség.

A megfelelő mennyiségű oldatot egy 5%-os glükóz oldatos infúziót vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba kell injektálni. Ha 190 mg-nál nagyobb docetaxel dózisra van szükség, akkor nagyobb mennyiségű infúziós oldatot használjon, így az infúziós oldat koncentrációja nem haladja meg a 0,74 mg/ml-t.

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

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

Mint minden parenterális készítményt, a Docetaxel Mylan oldathoz való koncentrátumot vagy hígított oldatos infúziót használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/11/748/005 - 1 injekciós üveg
EU/1/11/748/006 - 5 injekciós üveg

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. január 31.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

<{ÉÉÉÉ. hónap}>

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 FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
F-69 800 Saint Priest
Franciaország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum oldatos infúzióhoz milliliterenként 20 mg (vízmentes) docetaxelt tartalmaz.
20 mg docetaxel 1 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 80, vízmentes etanol, citromsav (pH beállításhoz). További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

1 db 1 ml-es injekciós üveg

5 db 1 ml-es injekciós üveg

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra. Szívja fel a megfelelő mennyiségű 20 mg/ml docetaxel koncentrátumot az injekciós üvegből és adja közvetlenül hozzá az infúziós oldathoz.

Egyszer használatos injekciós üveg

Intravénás alkalmazásra!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A hígított gyógyszer eltarthatóságát illetően olvassa el a betegtájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/748/001 - 1 injekciós üveg

EU/1/11/748/002 - 5 injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (I).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

--

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

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

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

Docetaxel Mylan 20 mg/ml steril koncentrátum

docetaxel

Intravénás alkalmazásra!

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Felh.:

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

20 mg /1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Docetaxel Mylan 80 mg/4ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum oldatos infúzióhoz milliliterenként 20 mg (vízmentes) docetaxelt tartalmaz.
80 mg docetaxel 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 80, vízmentes etanol, citromsav (pH beállításhoz). További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

1 db 4 ml-es injekciós üveg

5 db 4 ml-es injekciós üveg

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

A készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra.

Szívja fel a megfelelő mennyiségű 20 mg/ml docetaxel koncentrátumot az injekciós üvegből és adja közvetlenül hozzá az infúziós oldathoz.

Egyszer használatos injekciós üveg

Intravénás alkalmazásra!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A hígított gyógyszer eltarthatóságát illetően olvassa el a betegájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/748/003 - 1 injekciós üveg
EU/1/11/748/004 - 5 injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (I).

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

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

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

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

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

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml steril koncentrátum

docetaxel

Intravénás alkalmazásra!

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Felh.:

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

80 mg /4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Docetaxel Mylan 200 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum oldatos infúzióhoz milliliterenként 20 mg (vízmentes) docetaxelt tartalmaz.
200 mg docetaxel 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 80, vízmentes etanol, citromsav (pH beállításhoz). További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

1 db 10 ml-es injekciós üveg

5 db 10 ml-es injekciós üveg

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

A készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra.

Szívja fel a megfelelő mennyiségű 20 mg/ml docetaxel koncentrátumot az injekciós üvegből és adja közvetlenül hozzá az infúziós oldathoz.

Egyszer használatos injekciós üveg

Intravénás alkalmazásra!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A hígított gyógyszer eltarthatóságát illetően olvassa el a betegtájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/748/005 - 1 injekciós üveg
EU/1/11/748/008 - 5 injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (I).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

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

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

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

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml steril koncentrátum

docetaxel

Intravénás alkalmazásra!

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Felh.:

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

200 mg /10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz docetaxel

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, kórházi gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önénél 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 Mylan 20 mg/1 ml és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Docetaxel Mylan hatóanyaga a docetaxel, amit a tisztafa leveléből állítanak elő.

A docetaxel a taxoidok csoportjába tartozó daganatellenes gyógyszer.

A Docetaxel Mylan 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 önmagában vagy doxorubicinnal, trasztuzumabbal illetve kapecitabinnal együtt alkalmazható.
- Nyirokcsomó érintettséggel járó vagy nyirokcsomó érintettség nélküli korai emlődaganat kezelésére a docetaxel doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- A tüdődaganat kezelésére a docetaxel önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztatadaganat kezelésére a docetaxel prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.
- Áttétet képező gyomordaganat kezelésére, a Docetaxel Mylan ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.
- Fej- és nyaki daganat kezelésére, a docetaxel ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.

2. Tudnivalók a Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml alkalmazása előtt

Ön nem kaphat Docetaxel Mylan-t

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

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.

Ha Önnél heveny vagy rosszabbodó tüdőprobléma (láz, légszomj vagy köhögés) alakul ki, kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Kezelőorvosa azonnal leállíthatja az Ön kezelését.

A Docetaxel Mylan infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazon) kell szednie a Docetaxel Mylan 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.

A Docetaxel Mylan alkoholt tartalmaz. Beszélje meg kezelőorvosával, ha Ön alkoholfüggőségben vagy májkárosodásban szenved. Lásd még alább a "A Docetaxel Mylan alkoholt tartalmaz" pontot.

Egyéb gyógyszerek és a Docetaxel Mylan

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

Terhesség és szoptatás és termékenység

Kérje kezelőorvosa tanácsát mielőtt bármilyen gyógyszer rendelnek Önnek

A Docetaxel Mylan NEM adható, ha Ön terhes, kivéve ha azt orvosa egyértelműen javallotta.

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

A Docetaxel Mylan-kezelés ideje alatt tilos szoptatnia.

Ha Ön férfi és Docetaxel Mylan-kezelésben részesül, nem javasolt a kezelés ideje alatt és azt követően még 6 hónapig a gyermeknemzés, és javasolt tanácsot kérni a kezelést megelőzően a spermiumok konzerválása tekintetében, mivel a docetaxel módosíthatja a férfiak nemzőképességet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Docetaxel Mylan alkoholt tartalmaz

Ez a készítmény 50 térfogat% etanolt (alkoholt) (legfeljebb 0,395 g injekciós üvegenként, 10 ml sörrel, 4 ml borral megegyező adag) tartalmaz.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.

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

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

A készítményben található alkohol mennyisége károsan befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml t?

A Docetaxel Mylan-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.

Szokásos adagolás

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

Az alkalmazás gyakorisága

Általában háromhetente egyszer fog infúziót kapni.

Orvosa a vérvizsgálatai eredményétől, az Ön általános állapotától, illetve a Docetaxel Mylan-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 gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

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.

Az önmagában alkalmazott Docetaxel Mylan-ra vonatkozó leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: a vörösvértestek vagy a fehérvértestek számának csökkenése, hajhullás, hányinger, hányás, sebek a szájnyálkahártyán, hasmenés és gyengeség.

A mellékhatások súlyossága fokozódhat ha a Docetaxel Mylan-t más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

Az infúzió beadása közben a kórházban az alábbi allergiás reakciók fordulhatnak elő (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- kipirulás, bőrreakciók, viszketés
- mellkasi nyomásérzés, légzési nehézségek

- láz, ill. hidegrázás
- hátfájás
- alacsony vérnyomás.

Súlyosabb reakciók is jelentkezhetnek.

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

A Docetaxel Mylan infúziók beadása közötti időszakban változó előfordulási gyakorisággal, mely a különböző alkalmazott gyógyszerkombinációktól függ, az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- Fertőzések, a vörösvértestek (anémia), fehérvérsejtek (amelyek a fertőzések elleni védekezésben játszanak fontos szerepet) vagy vérlemezkék számának csökkenése
- Láz, amennyiben jelentkezik, azonnal jelezze kezelőorvosának
- Allergiás reakciók a fent leírtaknak megfelelően
- Az étvágy elvesztése (kóros étvágytalanság)
- Álmatlanság
- Zsibbadás vagy bizsergés az ujjakban, illetve ízületi vagy izomfájdalmak
- Fejfájás
- Ízérzés megváltozása
- Szemgyulladás vagy fokozott könnyezés
- Duzzanat, mely a nyirokérrendszer 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 ismét megindul a normális hajnövekedés
- Bőrvörösség és duzzanat a tenyéren és a talpakon, ami a bőr hámlásához vezethet (ez megjelenhet a karokon, az arcon vagy a testen)
- A körmök elszíneződése, majd esetleges leválása
- Izomfájdalmak, hát- ill. csontfájdalmak
- A menstruációs ciklusának megváltozása vagy hiánya
- Kéz- és lábduzzanat
- Fáradtság, influenzaszerű tünetek
- Súlygyarapodás ill. -csökkenés.

Gyakori (10 beteg közül 1 beteget érinthet):

- A szájüreg gombás fertőzése (száj candidiasis)
- Folyadékvesztés
- Szédülés
- Halláskárosodás
- Vérnyomáscsökkenés, szabálytalan vagy gyors szívverés
- Szívelégtelenség
- Nyelőcsőgyulladás
- Szájszárazság
- Nehéz vagy fájdalmas nyelés
- Vérzés
- A májenzimszintek emelkedése (ezért van szükség a rendszeres vérvizsgálatra).

Nem gyakori (100 beteg közül 1 beteget érinthet)

- Ájulás

- Az infúzió beadási helyén bőrreakciók, érgyulladás, duzzanat
- A vékony- vagy a vastagbél gyulladása, bélátfűródás
- Vértörésképződés.

Nem ismert gyakoriság:

- intersticiális tüdőbetegség (a tüdő köhögést és légzési nehezítettséget okozó gyulladása. A tüdőgyulladás akkor is kialakulhat, amikor a docetaxel-kezelést sugárterápiával együtt alkalmazzák)
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzőes eredetű gyulladása)
- tüdőfibrózis (a tüdőben zajló hegesedés és tüdőszövet megvastagodás, mely légszomjjal jár)
- homályos látás, melyet a szemben lévő ideghártya duzzanata (cisztoid makula ödéma) okoz
- a vér sótartalmának (nátrium) csökkenése.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. 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 Mylan 20 mg/1 ml-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) 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.

Felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felbontást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

Mikrobiológiai szempontból, a hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

PVC-mentes infúziós zsák tartalmához történő hozzáadást követően a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége, mely általában nem lehet hosszabb, mint 6 óra 25°C alatt tárolva, és melybe beleértendő az az egy órás időtartam is, ameddig az infúzió beadása tart.

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

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

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

A készítmény hatóanyaga a docetaxel. Egy milliliter docetaxel oldat 20 mg vízmentes docetaxelt tartalmaz.

Egy injekciós üveg 20 mg docetaxelt tartalmaz.
Egyéb összetevő: poliszorbát 80, vízmentes etanol és citromsav.

Milyen a Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Docetaxel Mylan koncentrátum oldatos infúzióhoz egy halványsárga vagy barnás-sárga színű oldat. A koncentrátum gumidugóval és műanyag lepantintható kupakkal ellátott, színtelen, átlátszó injekciós üvegben kerül forgalomba.

1 ml koncentrátum injekciós üvegenként.

1 db vagy 5 db injekciós üveg dobozonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Franciaország

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

Hrvatska
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

România
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland
Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland
Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Slovenská republika
Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Italia
Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Suomi/Finland
Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige
Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom
Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembernek szólnak:

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ A DOCETAXEL MYLAN KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ

Olvassa el az Útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a Docetaxel Mylan infúziós oldatot!

Ajánlások a biztonságos kezeléshez

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

Amennyiben a Docetaxel Mylan koncentrátum, vagy oldatos infúzió érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a Docetaxel Mylan koncentrátum, vagy oldatos infúzió érintkezésbe kerül a nyálkahártyákkal, akkor azokat vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

Előkészítés az intravénás alkalmazásra

Az infúziós oldat elkészítése

NE használjon egyéb olyan docetaxel tartalmú gyógyszerkészítményt ezzel a gyógyszerrel együtt (Docetaxel Mylan koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).

A Docetaxel Mylan oldatos infúzióhoz való koncentrátumot NEM szükséges oldószerrel előzetesen feloldani, a készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra.

- Minden injekciós üveg csak egyszeri használatra alkalmas és felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége. Egynél több injekciós üvegre lehet szükség ahhoz, hogy a beteg számára szükséges adagot megkapjuk. Például 140 mg docetaxelhez 7 ml docetaxel oldatos infúzióhoz való koncentrátumra lenen szükség.
- Aszeptikus körülmények között, kalibrált tüvel ellátott fecskendővel vegye ki az oldatos infúzióhoz való koncentrátumból a szükséges mennyiséget.

A „Docetaxel Mylan -t tartalmazó injekciós üvegben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.

- Ezután egyszerre injektálja be az 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 hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni és az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.
- A koncentrátumot ajánlás szerint hozzáadva az infúziós zsák tartalmához, a docetaxel infúziós 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). Ezen túlmenően a az ajánlások szerint elkészített infúziós oldat felhasználás alatti fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes infúziós zsákban, 2°C -8°C között, 48 óráig tárolva igazolták. A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.
- Mint minden parenterális készítményt, a Docetaxel Mylan infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

Megsemmisítés:

Az oldáshoz és a beadáshoz használt összes eszköz megsemmisítését a standard eljárásoknak megfelelően kell elvégezni. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Docetaxel Mylan 80 mg/4 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 Mylan 80 mg/4 ml és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Docetaxel Mylan hatóanyaga a docetaxel, amit a tisztaság leveléből állítanak elő.

A docetaxel a taxoidok csoportjába tartozó daganatellenes gyógyszer.

A Docetaxel Mylan 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 önmagában vagy doxorubicinnal, trasztuzumabbal illetve kapecitabinnal együtt alkalmazható.
- Nyirokcsomó érintettséggel járó vagy nyirokcsomó érintettség nélküli korai emlődaganat kezelésére a docetaxel doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- A tüdődaganat kezelésére a docetaxel önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztata-daganat kezelésére a docetaxel prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.
- Áttétet képező gyomordaganat kezelésére, a docetaxel ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.
- Fej- és nyaki daganat kezelésére, a docetaxel ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.

2. Tudnivalók a Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml alkalmazása előtt

Ön nem kaphat Docetaxel Mylan-t

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Minden Docetaxel Mylan-kezelés előtt vérvizsgálatokat fognak Önnél végezni, hogy ellenőrizzék, a Docetaxel Mylan-kezeléshez szükséges számú vértessel és megfelelő májműködéssel rendelkez-e. Fehérvérsejt rendellenesség esetén, ezzel összefüggő lázat vagy fertőzést tapasztalhat.

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.

Ha Önnél heveny vagy rosszabbodó tüdőprobléma (láz, légszomj vagy köhögés) alakul ki, kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Kezelőorvosa azonnal leállíthatja az Ön kezelését.

A Docetaxel Mylan infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazon) kell szednie a Docetaxel Mylan 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.

A Docetaxel Mylan alkoholt tartalmaz. Beszélje meg kezelőorvosával, ha Ön alkoholfüggőségben vagy májkárosodásban szenved. Lásd még alább a "A Docetaxel Mylan alkoholt tartalmaz" pontot.

Egyéb gyógyszerek és a Docetaxel Mylan

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

Terhesség és szoptatás és termékenység

Kérje kezelőorvosa tanácsát mielőtt bármilyen gyógyszer rendelnek Önnek

A Docetaxel Mylan NEM adható, ha Ön terhes, kivéve ha azt orvosa egyértelműen javallotta.

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

A Docetaxel Mylan-kezelés ideje alatt tilos szoptatnia.

Ha Ön férfi és Docetaxel Mylan-kezelésben részesül, nem javasolt a kezelés ideje alatt és azt követően még 6 hónapig a gyermeknemzés, és javasolt tanácsot kérni a kezelést megelőzően a spermiumok konzerválása tekintetében, mivel a docetaxel módosíthatja a férfiak nemzőképességet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Docetaxel Mylan alkoholt tartalmaz

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

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.

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

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

A készítményben található alkohol mennyisége károsan befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml t?

A Docetaxel Mylan-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.

Szokásos adagolás

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

Az alkalmazás gyakorisága

Általában háromhetente egyszer fog infúziót kapni.

Orvosa a vérvizsgálatai eredményétől, az Ön általános állapotától, illetve a Docetaxel Mylan-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 gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

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.

Az önmagában alkalmazott Docetaxel Mylan-ra vonatkozó leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: a vörösvértestek vagy a fehérvértestek számának csökkenése, hajhullás, hányinger, hányás, sebek a szájnyálkahártyán, hasmenés és gyengeség.

A mellékhatások súlyossága fokozódhat ha a Docetaxel Mylan-t más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

Az infúzió beadása közben a kórházban az alábbi allergiás reakciók fordulhatnak elő (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- kipirulás, bőrreakciók, viszketés
- mellkasi nyomásérzés, légzési nehézségek
- láz, ill. hidegrázás

- hátfájás
 - alacsony vérnyomás.
- Súlyosabb reakciók is jelentkezhetnek.

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

A Docetaxel Mylan infúziók beadása közötti időszakban változó előfordulási gyakorisággal, mely a különböző alkalmazott gyógyszerkombinációktól függ, az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- Fertőzések, a vörösvértestek (anémia), fehérvérsejtek (amelyek a fertőzések elleni védekezésben játszanak fontos szerepet) vagy vérlemezkék számának csökkenése
- Láz, amennyiben jelentkezik, azonnal jelezze kezelőorvosának
- Allergiás reakciók a fent leírtaknak megfelelően
- Az étvágy elvesztése (kóros étvágytalanság)
- Álmatlanság
- Zsibbadás vagy bizsergés az ujjakban, illetve ízületi vagy izomfájdalmak
- Fejfájás
- Ízézés megváltozása
- Szemgyulladás vagy fokozott könnyezés
- Duzzanat, mely a nyirokérrendszer 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
- Átmeneti hajhullás. A kezelés befejezése után ismét megindul a normális hajnövekedés
- Bőrvörösség és duzzanat a tenyéren és a talpakon, ami a bőr hámlásához vezethet (ez megjelenhet a karokon, az arcon vagy a testen)
- A körmök elszíneződése, majd esetleges leválása
- Izomfájdalmak, hát- ill. csontfájdalmak
- A menstruációs ciklusának megváltozása vagy hiánya
- Kéz- és lábduzzanat
- Fáradtság, influenzaszerű tünetek
- Súlygyarapodás ill. -csökkenés.

Gyakori (10 beteg közül 1 beteget érinthet):

- A szájüreg gombás fertőzése (száj candidiasis)
- Folyadékvesztés
- Szédülés
- Halláskárosodás
- Vérnyomáscsökkenés, szabálytalan vagy gyors szívverés
- Szívelégtelenség
- Nyelőcsőgyulladás
- Szájszárazság
- Nehéz vagy fájdalmas nyelés
- Vérzés
- A májenzimszintek emelkedése (ezért van szükség a rendszeres vérvizsgálatra).

Nem gyakori (100 beteg közül 1 beteget érinthet)

- Ájulás
- Az infúzió beadási helyén bőrreakciók, érgyulladás, duzzanat

- A vékony- vagy a vastagbél gyulladása, bélátfúródás
- Vértörképződés.

Nem ismert gyakoriság:

- intersticiális tüdőbetegség (a tüdő köhögést és légzési nehezítettséget okozó gyulladása. A tüdőgyulladás akkor is kialakulhat, amikor a docetaxel-kezelést sugárterápiával együtt alkalmazzák)
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzőes eredetű gyulladása)
- tüdőfibrózis (a tüdőben zajló hegesedés és tüdőszövet megvastagodás, mely légszomjjal jár)
- homályos látás, melyet a szemben lévő ideghártya duzzanata (cisztoid makula ödéma) okoz
- a vér sótartalmának (nátrium) csökkenése.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függékben](#) 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 Mylan 80 mg/4 ml-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) 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.

Felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felbontást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

Mikrobiológiai szempontból, a hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

PVC-mentes infúziós zsák tartalmához történő hozzáadást követően a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége, mely általában nem lehet hosszabb, mint 6 óra 25°C alatt tárolva, és melybe beleértendő az az egy órás időtartam is, ameddig az infúzió beadása tart.

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

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

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

A készítmény hatóanyaga a docetaxel. Egy milliliter docetaxel oldat 20 mg vízmentes docetaxelt tartalmaz.

Egy injekciós üveg 80 mg docetaxelt tartalmaz

Egyéb összetevő: poliszorbát 80, vízmentes etanol és citromsav.

Milyen a Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Docetaxel Mylan koncentrátum oldatos infúzióhoz egy halványsárga vagy barnás-sárga színű oldat. A koncentrátum gumidugóval és műanyag lepantintható kupakkal ellátott, színtelen, átlátszó injekciós üvegben kerül forgalomba.

4 ml koncentrátum injekciós üvegenként.

1 db vagy 5 db injekciós üveg dobozonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Franciaország

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EIE
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

Hrvatska
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

România
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland
Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland
Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Slovenská republika
Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Italia
Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Suomi/Finland
Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige
Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom
Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembernek szólnak:

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ A DOCETAXEL MYLAN KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ

Olvassa el az Útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a Docetaxel Mylan infúziós oldatot!

Ajánlások a biztonságos kezeléshez

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

Amennyiben a Docetaxel Mylan koncentrátum, vagy oldatos infúzió érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a Docetaxel Mylan koncentrátum, vagy oldatos infúzió érintkezésbe kerül a nyálkahártyákkal, akkor azokat vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

Előkészítés az intravénás alkalmazásra

Az infúziós oldat elkészítése

NE használjon egyéb olyan docetaxel tartalmú gyógyszerkészítményt ezzel a gyógyszerrel együtt (Docetaxel Mylan koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).

A Docetaxel Mylan oldatos infúzióhoz való koncentrátumot NEM szükséges oldószerrel előzetesen feloldani, a készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra.

- Minden injekciós üveg csak egyszeri használatra alkalmas és felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége. Egynél több injekciós üvegre lehet szükség ahhoz, hogy a beteg számára szükséges adagot megkapjuk. Például 140 mg docetaxelhez 7 ml docetaxel oldatos infúzióhoz való koncentrátumra lenen szükség.
- Aszeptikus körülmények között, kalibrált tüvel ellátott fecskendővel vegye ki az oldatos infúzióhoz való koncentrátumból a szükséges mennyiséget.

A „Docetaxel Mylan -t tartalmazó injekciós üvegben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.

- Ezután egyszerre injektálja be az 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 hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni és az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.
- A koncentrátumot ajánlás szerint hozzáadva az infúziós zsák tartalmához, a docetaxel infúziós 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). Ezen túlmenően a az ajánlások szerint elkészített infúziós oldat felhasználás alatti fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes infúziós zsákban, 2°C -8°C között, 48 óráig tárolva igazolták. A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.
- Mint minden parenterális készítményt, a Docetaxel Mylan infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

Megsemmisítés:

Az oldáshoz és a beadáshoz használt összes eszköz megsemmisítését a standard eljárásoknak megfelelően kell elvégezni. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Docetaxel Mylan 200 mg/10 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 Önénél 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 Mylan 200 mg/10 ml és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Docetaxel Mylan hatóanyaga a docetaxel, amit a tisztasági leveléből állítanak elő.

A docetaxel a taxoidok csoportjába tartozó daganatellenes gyógyszer.

A Docetaxel Mylan 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 önmagában vagy doxorubicinnal, trasztuzumabbal illetve kapecitabinnal együtt alkalmazható.

- Nyirokcsomó érintettséggel járó vagy nyirokcsomó érintettség nélküli korai emlődaganat kezelésére a docetaxel doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.

- A tüdődaganat kezelésére a docetaxel önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.

--A prosztatadaganat kezelésére a docetaxel prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.

--Áttétet képező gyomordaganat kezelésére, a docetaxel ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.

--Fej- és nyaki daganat kezelésére, a docetaxel ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.

2. Tudnivalók a Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml alkalmazása előtt

Ön nem kaphat Docetaxel Mylan-t

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

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.

Ha Önnél heveny vagy rosszabbodó tüdőprobléma (láz, légszomj vagy köhögés) alakul ki, kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Kezelőorvosa azonnal leállíthatja az Ön kezelését.

A Docetaxel Mylan infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazon) kell szednie a Docetaxel Mylan 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.

A Docetaxel Mylan alkoholt tartalmaz. Beszélje meg kezelőorvosával, ha Ön alkoholfüggőségben vagy májkárosodásban szenved. Lásd még alább a "A Docetaxel Mylan alkoholt tartalmaz" pontot.

Egyéb gyógyszerek és a Docetaxel Mylan

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

Terhesség és szoptatás és termékenység

Kérje kezelőorvosa tanácsát mielőtt bármilyen gyógyszer rendelnek Önnek

A Docetaxel Mylan NEM adható, ha Ön terhes, kivéve ha azt orvosa egyértelműen javallotta.

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

A Docetaxel Mylan-kezelés ideje alatt tilos szoptatnia.

Ha Ön férfi és Docetaxel Mylan-kezelésben részesül, nem javasolt a kezelés ideje alatt és azt követően még 6 hónapig a gyermeknemzés, és javasolt tanácsot kérni a kezelést megelőzően a spermiumok konzerválása tekintetében, mivel a docetaxel módosíthatja a férfiak nemzőképességet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Docetaxel Mylan alkoholt tartalmaz

Ez a készítmény 50 térfogat% etanolt (alkoholt)(legfeljebb 3,95 g injekciós üvegenként, 100 ml sörrel, 40 ml borral megegyező adag) tartalmaz.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.

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

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

A készítményben található alkohol mennyisége károsan befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml t?

A Docetaxel Mylan-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.

Szokásos adagolás

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

Az alkalmazás gyakorisága

Általában háromhetente egyszer fog infúziót kapni.

Orvosa a vérvizsgálatai eredményétől, az Ön általános állapotától, illetve a Docetaxel Mylan-kezelésre adott választól függően megváltoztathatja az adagolást vagy az infúziók gyakoriságát. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenés, a szájnnyálkahártya kisebeseése, 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 gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

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.

Az önmagában alkalmazott Docetaxel Mylan-ra vonatkozó leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: a vörösvértestek vagy a fehérvértestek számának csökkenése, hajhullás, hányinger, hányás, sebek a szájnnyálkahártyán, hasmenés és gyengeség.

A mellékhatások súlyossága fokozódhat ha a Docetaxel Mylan-t más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

Az infúzió beadása közben a kórházban az alábbi allergiás reakciók fordulhatnak elő (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- kipirulás, bőrreakciók, viszketés
- mellkasi nyomásérzés, légzési nehézségek

- láz, ill. hidegrázás
- hátfájás
- alacsony vérnyomás.

Súlyosabb reakciók is jelentkezhetnek.

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

A Docetaxel Mylan infúziók beadása közötti időszakban változó előfordulási gyakorisággal, mely a különböző alkalmazott gyógyszerkombinációktól függ, az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- Fertőzések, a vörösvértestek (anémia), fehérvérsejtek (amelyek a fertőzések elleni védekezésben játszanak fontos szerepet) vagy vérlemezkék számának csökkenése
- Láz, amennyiben jelentkezik, azonnal jelezze kezelőorvosának
- Allergiás reakciók a fent leírtaknak megfelelően
- Az étvágy elvesztése (kóros étvágytalanság)
- Álmatlanság
- Zsibbadás vagy bizsergés az ujjakban, illetve ízületi vagy izomfájdalmak
- Fejfájás
- Ízérzés megváltozása
- Szemgyulladás vagy fokozott könnyezés
- Duzzanat, mely a nyirokérrendszer 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
- Átmeneti hajhullás. A kezelés befejezése után ismét megindul a normális hajnövekedés
- Bőrvörösség és duzzanat a tenyéren és a talpakon, ami a bőr hámlásához vezethet (ez megjelenhet a karokon, az arcon vagy a testen)
- A körmök elszíneződése, majd esetleges leválása
- Izomfájdalmak, hát- ill. csontfájdalmak
- A menstruációs ciklusának megváltozása vagy hiánya
- Kéz- és lábduzzanat
- Fáradtság, influenzaszerű tünetek
- Súlygyarapodás illetve -csökkenés.

Gyakori (10 beteg közül 1 beteget érinthet):

- A szájüreg gombás fertőzése (száj candidiasis)
- Folyadékvesztés
- Szédülés
- Halláskárosodás
- Vérnyomáscsökkenés, szabálytalan vagy gyors szívverés
- Szívelégtelenség
- Nyelőcsőgyulladás
- Szájszárazság
- Nehéz vagy fájdalmas nyelés
- Vérzés
- A májenzimszintek emelkedése (ezért van szükség a rendszeres vérvizsgálatra).

Nem gyakori (100 beteg közül 1 beteget érinthet)

- Ájulás

- Az infúzió beadási helyén bőrreakciók, érgyulladás, duzzanat
- A vékony- vagy a vastagbél gyulladása, bélátfúródás
- Vértömegképződés.

Nem ismert gyakoriság:

- intersticiális tüdőbetegség (a tüdő köhögést és légzési nehezítettséget okozó gyulladása. A tüdőgyulladás akkor is kialakulhat, amikor a docetaxel-kezelést sugárterápiával együtt alkalmazzák)
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzőes eredetű gyulladása)
- tüdőfibrózis (a tüdőben zajló hegesedés és tüdőszövet megvastagodás, mely légszomjjal jár)
- homályos látás, melyet a szemben lévő ideghártya duzzanata (cisztoid makula ödéma) okoz
- a vér sótartalmának (nátrium) csökkenése.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. 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 Mylan 200 mg/10 ml-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) 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.

Felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felbontást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

Mikrobiológiai szempontból, a hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

PVC-mentes infúziós zsák tartalmához történő hozzáadást követően a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége, mely általában nem lehet hosszabb, mint 6 óra 25°C alatt tárolva, és melybe beleértendő az az egy órás időtartam is, ameddig az infúzió beadása tart.

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

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

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

A készítmény hatóanyaga a docetaxel. Egy milliliter docetaxel oldat 20 mg vízmentes docetaxelt tartalmaz.

Egy injekciós üveg 200 mg docetaxelt tartalmaz
Egyéb összetevő: poliszorbát 80, vízmentes etanol és citromsav.

Milyen a Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Docetaxel Mylan koncentrátum oldatos infúzióhoz egy halványsárga vagy barnás-sárga színű oldat. A koncentrátum gumidugóval és műanyag lepantintható kupakkal ellátott, színtelen, átlátszó injekciós üvegben kerül forgalomba.

10 ml koncentrátum injekciós üvegenként.

1 db vagy 5 db injekciós üveg dobozonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Franciaország

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembernek szólnak:

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ A DOCETAXEL MYLAN KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ

Olvassa el az Útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a Docetaxel Mylan infúziós oldatot!

Ajánlások a biztonságos kezeléshez

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

Amennyiben a Docetaxel Mylan koncentrátum, vagy oldatos infúzió érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a Docetaxel Mylan koncentrátum, vagy oldatos infúzió érintkezésbe kerül a nyálkahártyákkal, akkor azokat vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

Előkészítés az intravénás alkalmazásra

Az infúziós oldat elkészítése

NE használjon egyéb olyan docetaxel tartalmú gyógyszerkészítményt ezzel a gyógyszerrel együtt (Docetaxel Mylan koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).

A Docetaxel Mylan oldatos infúzióhoz való koncentrátumot NEM szükséges oldószerrel előzetesen feloldani, a készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra.

- Minden injekciós üveg csak egyszeri használatra alkalmas és felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége. Egynél több injekciós üvegre lehet szükség ahhoz, hogy a beteg számára szükséges adagot megkapjuk. Például 140 mg docetaxelhez 7 ml docetaxel oldatos infúzióhoz való koncentrátumra lenen szükség.
- Aszeptikus körülmények között, kalibrált tűvel ellátott fecskendővel vegye ki az oldatos infúzióhoz való koncentrátumból a szükséges mennyiséget.

A „Docetaxel Mylan -t tartalmazó injekciós üvegben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.

- Ezután egyszerre injektálja be az 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 hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni és az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.
- A koncentrátumot ajánlás szerint hozzáadva az infúziós zsák tartalmához, a docetaxel infúziós 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). Ezen túlmenően a az ajánlások szerint elkészített infúziós oldat felhasználás alatti fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes infúziós zsákban, 2°C -8°C között, 48 óráig tárolva igazolták. A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.
- Mint minden parenterális készítményt, a Docetaxel Mylan infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

Megsemmisítés:

Az oldáshoz és a beadáshoz felhasznált összes eszköz megsemmisítését a standard eljárásoknak megfelelően kell elvégezni. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.