

**I. MELLÉKLET**

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A Docetaxel Teva Pharma koncentrátum 20 mg vízmentes docetaxelt tartalmaz egyadagos injekciós üvegenként. A koncentrátum 27,73 mg docetaxelt tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok:

Mindegyik koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg 25,1 m/m% vízmentes etanolt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz.

A koncentrátum tiszta, viszkózus, sárga, sárgásbarna oldat.

Az oldószer színtelen oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Emlőcarcinoma

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

#### Nem-kissejtes tüdőcarcinoma

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

A Docetaxel Teva Pharma 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 Teva Pharma prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban hormon rezisztens metasztatikus prostata carcinoma kezelésére javallt.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

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

#### Ajánlott adag:

Emlő- és nem-kissejtes tüdőcarcinoma 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.

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

A docetaxelt egy órás infúzióban kell beadni három hetente.

#### Emlőcarcinoma

A lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő beteg kezelésére a docetaxel ajánlott adagja monoterápiában 100 mg/m<sup>2</sup>.

#### Nem-kissejtes tüdőcarcinoma

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

#### Prostatacarcinoma

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

#### Az adag módosítása kezelés közben

##### Általánosságban

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

##### Ciszplatinnal kombinációban:

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

#### Speciális betegcsoportok:

##### Májkárosodásban szenvedő betegek

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

##### Gyermekek

A Docetaxel Teva Pharma biztonságosságát és hatásosságát 1 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek nasopharyngealis carcinomájának kezelésében nem igazolták.

A Docetaxel Teva Pharma-nak gyermekeknél emlőcarcinoma, nem-kissejtes tüdőcarcinoma, illetve prostatacarcinoma esetén nincs releváns alkalmazása.

### Idősek

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

## **4.3 Ellenjavallatok**

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

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

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

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

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

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

### Hematológia

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

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

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

Doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinációban alkalmazott docetaxellel (TAC) kezelt betegeknél ritkábban következett be lázas neutropenia és/vagy neutropeniás fertőzés, ha primer G-CSF profilaxisban részesültek. A szövődményes neutropenia (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés) kockázatának csökkentése érdekében mérlegelni kell a primer G-CSF profilaxist azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinomájuk 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  $100 \text{ mg/m}^2$  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  $75 \text{ mg/m}^2$  és meg kell határozni a májfunkciós próbák értékeit az induláskor és minden egyes kezelési ciklus előtt (lásd 4.2 pont.) Azon betegek számára, akiknél a szérum bilirubinszint meghaladja a normálérték felső határát, és/vagy az 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) esetét 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).

## Az emlőcarcinoma adjuváns kezelésével kapcsolatos további figyelmeztetések

### Szövődményes neutropenia

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

### Gyomor-bélrendszeri szövődmények

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

### Pangásos szívelégtelenség

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

### Leukaemia

Doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben (TAC) részesülő betegekben, a később jelentkező myelodysplasia és a myeloid leukaemia 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 betegek esetén

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

#### Idősek

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

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

A gyomorrák vizsgálata során, 300 ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinált docetaxellel kezelt beteg közül (221 beteg a 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.

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

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

A docetaxel nagymértékben (95% felett) kötődik a fehérjékhez. Bár a docetaxelnek az egyidejűleg alkalmazott 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 mintegy 50%-kal magasabb volt a karboplatin monoterápiában mért értéknél.

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

Ritonavirrel együtt alkalmazva fokozott docetaxel toxicitással összeférő klinikai eseteket jelentettek. Ezen kölcsönhatás mechanizmusának hátterében a ritonavirnek, a docetaxel metabolizmusában résztvevő fő izoenzimre, a CYP3A4-re gyakorolt gátló hatása áll. Egy hét betegnél ketokonazzal végzett farmakokinetikai vizsgálatból történt extrapolálás alapján a docetaxel adagjának 50 %-os csökkentése mérlegelendő, amennyiben a betegeknél egyidejűleg egy erős CYP3A4 gátló adására, például azol-típusú antifungális szerekre, ritonavirre és bizonyos makrolidokra (klaritromicin, telitromicin) van szükség.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

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

### Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A kezelés ideje alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.

### Szoptatás

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

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

### Termékenység

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/m<sup>2</sup>, 121 beteg pedig 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelt kapott monoterápiában.
- 258 doxorubicinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 406 ciszplatinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 92 trasztuzumabbal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 255 kapecitabinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 332 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 adenocarcinomában 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 carcinomában szenvedő, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).

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

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

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

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

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

Az alábbi nemkívánatos gyógyszerhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

#### Immunrendszeri betegségek és tünetek

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

#### Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

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

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

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

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> monoterápia esetén

| MedDRA – szervrendszer-adatbázis                                      | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                          | Gyakori mellékhatások                                                                            | Nem gyakori mellékhatások   |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                              | Fertőzések (G3/4: 5,7%; beleértve a szepszist és a tüdőgyulladást is, melyek 1,7%-a halálos kimenetelű volt)          | G4 neutropeniával összefüggő fertőzés (G3/4: 4,6%)                                               |                             |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek               | Neutropenia (G4: 76,4%); Anaemia (G3/4: 8,9%); Lázás neutropenia                                                      | Thrombocytopenia (G4: 0,2%)                                                                      |                             |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                                  | Túlérzékenység (G3/4: 5,3%)                                                                                           |                                                                                                  |                             |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek                     | Anorexia                                                                                                              |                                                                                                  |                             |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                   | Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 4,1%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 4%); Ízézés zavara (súlyos: 0,07%) |                                                                                                  |                             |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                       |                                                                                                                       | Arrhythmia (G3/4: 0,7%)                                                                          | Szívelégtelenség            |
| Érbetegségek és tünetek                                               |                                                                                                                       | Hypotonia;<br>Hypertonia;<br>Haemorrhagia                                                        |                             |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek       | Dyspnoe (súlyos: 2,7%)                                                                                                |                                                                                                  |                             |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Stomatitis (G3/4: 5,3%); 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;<br>Bőrreakció (G3/4: 5,9%);<br>Köröm-rendellenességek (súlyos: 2,6%)                                        |                                                                                                  |                             |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia (súlyos: 1,4%)                                                                                                | Arthralgia                                                                                       |                             |

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

#### Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> monoterápia esetén

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

Ritka: vérzéses epizódok 3/4 fokozatú thrombocytopenia-val.

##### *Idegrendszeri betegségek és tünetek*

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

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

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

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

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> monoterápia esetén

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában doxorubicinnel kombinált, 75 mg/m<sup>2</sup> 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%);<br>Anaemia (G3/4: 9,4%);<br>Lázos neutropenia;<br>Thrombocytopenia (G4: 0,8%)           |                                              |                           |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                                  |                                                                                                                  | Túlérzékenység (G3/4: 1,2%)                  |                           |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek                     |                                                                                                                  | Anorexia                                     |                           |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                   | Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 0,4%)                                                                      | Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)  |                           |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                       |                                                                                                                  | Szívelégtelenség;<br>Arrhythmia (nem súlyos) |                           |
| Érbetegségek és tünetek                                               |                                                                                                                  |                                              | Hypotonia                 |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Hányinger (G3/4: 5%);<br>Stomatitis (G3/4: 7,8%);<br>Hasmenés (G3/4: 6,2%);<br>Hányás (G3/4: 5%);<br>Székrekedés |                                              |                           |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia;<br>Köröm-rendellenességek (súlyos: 0,4%);<br>Bőrreakció (nem súlyos)                                   |                                              |                           |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |                                                                                                                  | Myalgia                                      |                           |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia (súlyos: 8,1%);<br>Folyadékretenció (súlyos: 1,2%);<br>Fájdalom                                         | A beadást követő helyi reakciók              |                           |

| MedDRA –<br>szervrendszer-<br>adatbázis          | Nagyon gyakori<br>mellékhatások | Gyakori<br>mellékhatások                                                                                                                | Nem gyakori<br>mellékhatások                                                        |
|--------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Laboratóriumi és egyéb<br>vizsgálatok eredményei |                                 | G3/4 emelkedett<br>bilirubinszint a vérben<br>( $<2,5\%$ );<br>G3/4 alkalikus<br>foszfátáz-szint<br>emelkedése a vérben<br>( $<2,5\%$ ) | G3/4 emelkedett<br>AST-szint ( $<1\%$ );<br>G3/4 emelkedett<br>ALT-szint ( $<1\%$ ) |

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában ciszplatinnal kombinált, 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú docetaxel terápia esetén

| MedDRA – szervrendszer-adatbázis                                      | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                       | Gyakori mellékhatások                                                                 | Nem gyakori mellékhatások                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazita-fertőzések                             | Fertőzés (G3/4: 5,7%)                                                                              |                                                                                       |                                                                                                |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek               | Neutropenia (G4: 51,5%);<br>Anaemia (G3/4: 6,9%);<br>Thrombocytopenia (G4: 0,5%)                   | Lázás neutropenia                                                                     |                                                                                                |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                                  | Túlérzékenység (G3/4: 2,5%)                                                                        |                                                                                       |                                                                                                |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek                     | Anorexia                                                                                           |                                                                                       |                                                                                                |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                   | Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 3,7%);<br>Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 2%)          |                                                                                       |                                                                                                |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                       |                                                                                                    | Arrhythmia (G3/4: 0,7%)                                                               | Szívelégtelenség                                                                               |
| Érbetegségek és tünetek                                               |                                                                                                    | Hypotonia (G3/4: 0,7%)                                                                |                                                                                                |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Hányinger (G3/4: 9,6%);<br>Hányás (G3/4: 7,6%);<br>Hasmenés (G3/4: 6,4%);<br>Stomatitis (G3/4: 2%) | Székrekedés                                                                           |                                                                                                |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia;<br>Köröm-rendellenességek (súlyos: 0,7%);<br>Bőrreakció (G3/4: 0,2%)                     |                                                                                       |                                                                                                |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia (súlyos: 0,5%)                                                                             |                                                                                       |                                                                                                |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia (súlyos: 9,9%);<br>Folyadékretenció (súlyos: 0,7%);<br>Láz (G3/4: 1,2%)                   | A beadást követő helyi reakciók;<br>Fájdalom                                          |                                                                                                |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                                                    | G3/4 emelkedett bilirubin-szint a vérben (2,1%);<br>G3/4 emelkedett ALT-szint (1,3%); | G3/4 emelkedett AST-szint (0,5%);<br>G3/4 alkalikus foszfatáz-szint emelkedése a vérben (0,3%) |



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

| MedDRA – szervrendszer-adatbázis                                      | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                                              | Gyakori mellékhatások |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek               | Neutropenia (G3/4: 32%);<br>Lázás neutropenia (beleértve a lázas neutropeniát antibiotikum alkalmazásával) vagy neutropeniás szepszist    |                       |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek                     | Anorexia                                                                                                                                  |                       |
| Pszichiátriai kórképek                                                | Insomnia                                                                                                                                  |                       |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                   | Paresthesia; fejfájás; ízérzés zavara; Hypoaesthesia                                                                                      |                       |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                                  | Fokozott könnyezés;<br>kötőhártyagyulladás                                                                                                |                       |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                       |                                                                                                                                           | Szívelégtelenség      |
| Érbetegségek és tünetek                                               | Lymphoedema                                                                                                                               |                       |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek       | Epistaxis; pharyngolaryngealis fájdalom; nasopharyngitis; dyspnoe; köhögés; rhinorrhoea                                                   |                       |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Hányinger; hasmenés; hányás; székrekedés; stomatitis; dyspepsia; hasi fájdalom                                                            |                       |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia; erythema; kiütés; körömrendellenességek                                                                                         |                       |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia; arthralgia; végtagfájdalom; csontfájdalom; hátfájás                                                                              |                       |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia; perifériás ödéma; pyrexia; kimerültség; nyálkahártya gyulladás; fájdalom; influenzaszerű tünetek; mellkasi fájdalom; hidegrázás | Letargia              |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         | Súlygyarapodás                                                                                                                            |                       |

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> dózisú monoterápiában közismerten a betegek 97%-ánál okoz neutropeniát, 76%-ánál a legalacsonyabb vérszámok alapján ez 4-es fokozatú. A lázas

neutropenia/neutropeniával járó szepszis előfordulása szintén emelkedett a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknel (23% a docetaxel önmagában történő alkalmazásakor észlelt 17%-kal szemben).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában kapecitabinnal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú docetaxel terápia esetén

| MedDRA – szervrendszer-adatbázis                                      | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                                                                         | Gyakori mellékhatások                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazita-fertőzések                             |                                                                                                                                                                      | Oralis candidiasis (G3/4: <1%)                                                                    |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek               | Neutropenia (G3/4: 63%);<br>Anaemia (G3/4: 10%)                                                                                                                      | Thrombocytopenia (G3/4: 3%)                                                                       |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek                     | Anorexia (G3/4: 1%);<br>Csökkent étvágy                                                                                                                              | Dehidráció (G3/4: 2%)                                                                             |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                   | Ízérzés zavara (G3/4: <1%);<br>Paresthesia (G3/4: <1%)                                                                                                               | Szédülés;<br>Fejfájás (G3/4: <1%);<br>Perifériás neuropathia                                      |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                                  | Fokozott könnyezés                                                                                                                                                   |                                                                                                   |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek       | Pharyngolaryngealis fájdalom (G3/4: 2%)                                                                                                                              | Dyspnoe (G3/4: 1%);<br>Köhögés (G3/4: <1%);<br>Epistaxis (G3/4: <1%)                              |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Stomatitis (G3/4: 18%);<br>Hasmenés (G3/4: 14%);<br>Hányinger (G3/4: 6%);<br>Hányás (G3/4: 4%);<br>Székrekedés (G3/4: 1%);<br>Hasi fájdalom (G3/4: 2%);<br>Dyspepsia | Felhasi fájdalom;<br>Szájszárazság                                                                |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Kéz-láb szindróma (G3/4: 24%);<br>Alopecia (G3/4: 6%);<br>Köröm rendellenességek (G3/4: 2%)                                                                          | Dermatitis;<br>Erythemás kiütések (G3/4: <1%);<br>Körömszíneződés (6%);<br>Onycholysis (G3/4: 1%) |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia (G3/4: 2%);<br>Arthralgia (G3/4: 1%)                                                                                                                         | Végtagfájdalom (G3/4: <1%);<br>Hátfájás (G3/4: 1%)                                                |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia (G3/4: 3%);<br>Pyrexia (G3/4: 1%);<br>Kimerültség/gyengeség (G3/4: 5%);<br>Perifériás ödéma (G3/4: 1%)                                                      | Letargia;<br>Fájdalom                                                                             |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                                                                                                                      | Súlycsökkenés;<br>G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (9%)                                    |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú docetaxel terápia esetén

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált, 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú docetaxel adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX 316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél – összevont adatok.

| MedDRA – szervrendszer-adatbázis                                | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                                      | Gyakori mellékhatások                         | Nem gyakori mellékhatások                                                    |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                        | Fertőzés (G3/4: 2,4%)<br>Neutropeniás fertőzés (G3/4: 2,6%)                                                                       |                                               |                                                                              |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | Anaemia (G3/4: 3%);<br>Neutropenia (G3/4: 59,2%);<br>Thrombocytopenia (G3/4: 1,6%);<br>Lázás neutropenia (G3/4: NA)               |                                               |                                                                              |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                            |                                                                                                                                   | Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)                   |                                                                              |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek               | Anorexia (G3/4: 1,5%)                                                                                                             |                                               |                                                                              |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             | Ízérzés zavara (G3/4: 0,6%);<br>Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: <0,1%)                                                    | Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%)     | Ájulás (G3/4: 0%);<br>Neurotoxicitás (G3/4: 0%);<br>Aluszékonyság (G3/4: 0%) |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                            | Kötőhártyagyulladás (G3/4: <0,1%)                                                                                                 | Fokozott könnyezés (G3/4: <0,1%)              |                                                                              |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                 |                                                                                                                                   | Arrhythmia (G3/4: 0,2%)                       |                                                                              |
| Érbetegségek és tünetek                                         | Hőhullámok (G3/4: 0,5%)                                                                                                           | Hypotonia (G3/4: 0%);<br>Phlebitis (G3/4: 0%) | Lymphoedema (G3/4: 0%)                                                       |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |                                                                                                                                   | Köhögés (G3/4: 0%)                            |                                                                              |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                          | Hányinger (G3/4: 5,0%);<br>Stomatitis (G3/4: 6,0%);<br>Hányás (G3/4: 4,2%);<br>Hasmenés (G3/4: 3,4%);<br>Székrekedés (G3/4: 0,5%) | Hasi fájdalom (G3/4: 0,4%)                    |                                                                              |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei              | Alopecia (G3/4: <0,1%);<br>Bőr rendellenességek (G3/4: 0,6%);<br>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%);<br>Arthralgia (G3/4: 0,2%)                             |                                                          |                           |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek    | Amenorrhoea (G3/4: NA)                                                       |                                                          |                           |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia (G3/4: 10,0%);<br>Láz (G3/4: NA);<br>Perifériás oedema (G3/4: 0,2%) |                                                          |                           |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                              | Súlygyarapodás (G3/4: 0%);<br>Súlycsökkenés (G3/4: 0,2%) |                           |

Lehetséges mellékhatások doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált, 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú docetaxel adjuváns terápia esetén nyirokcsomó-pozitív (TAX 316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél

#### *Idegrendszeri betegségek és tünetek*

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

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

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

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

A TAX 316 vizsgálatban a TAC-karon 687 betegnél, a FAC-karon pedig 645 betegnél a kemoterápia befejezése után, a követési időszakig fennálló alopeciáról számoltak be. A követési periódus végén 29 TAC betegnél (4,2%) és 16 FAC (2,4%) betegnél jelentettek alopeciát.

#### *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.

#### *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 4 esetben jelentkezett lymphoedema már a követési periódus során a kemoterápia végén észlelt 5 lymphoedemás esetből.

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

#### *Neutropeniás szövődmények*

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

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

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

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

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

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

*Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása fej és nyaki carcinomában, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> terápia esetén

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

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

| MedDRA – szervrendszer-adatbázis                         | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                         | Gyakori mellékhatások | Nem gyakori mellékhatások |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | Letargia (G3/4: 4,0%);<br>Láz (G3/4: 3,6%);<br>Folyadékretenció (G3/4: 1,2%);<br>Oedema (G3/4: 1,2%) |                       |                           |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei            | Súlycsökkenés                                                                                        |                       | Súlygyarapodás            |

#### A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

*Jóindulatú, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*  
Akut myeloid leukaemia 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 jelentkeztek.

#### *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, interstitialis 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 bőralatti szövet betegségei és tünetei*

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

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

Beszámoltak krónikus és akut veseelégtelenségről. Ezen esetek 20%-ában nem álltak fenn olyan akut veseelégtelenségre hajlamosító rizikó faktorok, mint 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 isérték akut oliguriás vagy hypotóniás 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: Taxánok, ATC kód: L01CD 02

#### Hatásmechanizmus

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

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

### 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

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

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

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

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

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

Anélkül, hogy a vizsgálat elsődleges végpontját befolyásolta volna - összesített válaszarány (32% vs 25%,  $p = 0,10$ ) - a docetaxel meghosszabította a progresszióig eltelt középidőt (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%).

#### Nem-kissejtes tüdőcarcinoma

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

A III. fázisú vizsgálatokban az előzetesen már kezelt betegeknél a progresszióig eltelt idő (12,3 hét vs. 7 hét) és a teljes túlélés jelentősen hosszabb volt a 75 mg/m<sup>2</sup> dózisban adott docetaxel esetén a legjobb szupportív kezeléssel összehasonlítva. Az 1 éves túlélési arány szignifikánsan hosszabb volt a

docetaxel karban (40%), mint a legjobb szupportív kezelésnél (16%). A legjobb szupportív kezeléssel összehasonlítva a 75 mg/m<sup>2</sup> dózisban adott docetaxel esetén kevesebb volt a morfin használat ( $p < 0,01$ ), a nem opioid analgetikumok használata ( $p < 0,01$ ), az egyéb, a betegséggel összefüggő gyógyszerhasználat ( $p = 0,06$ ), valamint a sugárterápia ( $p < 0,01$ ).

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

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

Egy III. fázisú vizsgálatban 1218 olyan IIIB vagy IV stádiumú nem-kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő beteget vizsgáltak 70%-os, vagy annál nagyobb KPS-el, akik előzőleg nem kaptak kemoterápiás kezelést. A betegeket a következő csoportokba randomizálták: docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> egyórás infúzióban, amit közvetlenül 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú ciszplatinnal (Cis) követ 30-60 perces infúzióban háromhetenként (TCis); docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> egyórás infúzióban karboplatinval kombinációban (AUC 6 mg/ml·min) 30-60 perces infúzióban három hetente; illetve vinorelbin (V) 25 mg/m<sup>2</sup> 6-10 perces infúzióban az 1., 8., 15. és 22. napon a ciklus első napján adott 100 mg/m<sup>2</sup> ciszplatinnal kombinációban 4 hetenként (VCis).

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

|                                                                              | <b>TCis<br/>n = 408</b> | <b>VCis<br/>n = 404</b> | <b>Statisztikai analízis</b>                       |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------|
| Összesített túlélés<br>(Elsődleges végpont):<br>A túlélés középidője (hónap) | 11,3                    | 10,1                    | Relatív hazard: 1,122<br>[97,2% CI: 0,937; 1,342]* |
| 1-éves túlélés (%)                                                           | 46                      | 41                      | Különbség: 5,4%<br>[95% CI: -1,1; 12,0]            |
| 2-éves túlélés (%)                                                           | 21                      | 14                      | Különbség: 6,2%<br>[95% CI: 0,2; 12,3]             |
| A progresszióig eltelt középidő<br>(hetek)                                   | 22,0                    | 23,0                    | Relatív hazard: 1,032<br>[95% CI: 0,876; 1,216]    |
| Összesített válaszarány (%):                                                 | 31,6                    | 24,5                    | Különbség: 7,1%<br>[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 $\geq$ 60, a következő terápiás csoportokba randomizálták:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> háromhetente, 10 alkalommal

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

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

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

| Végpont                      | Docetaxel<br>háromhetente | Docetaxel<br>hetente | Mitoxantron<br>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 házár                | 0,761                     | 0,912                | --                          |
| 95% CI                       | (0,619-0,936)             | (0,747-1,113)        | --                          |
| p-érték <sup>†*</sup>        | 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               | --                          |

<sup>†</sup>Réteges log rang-próba

\*Statisztikai szignifikancia küszöb = 0,0175

\*\*PSA: Prostataspecifikus 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.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

A docetaxel farmakokinetikai tulajdonságait daganatos betegeken végzett fázis I. vizsgálatokban 20-115 mg/m<sup>2</sup>-es adagolás mellett határozták meg. A docetaxel kinetikai profilja dózistól független, és a három eloszlási térs 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/m<sup>2</sup>-es adag egyórás infúzióban történő alkalmazása után 3,7 µg/ml-es átlagos csúcsplazmaszintet kaptak, a megfelelő AUC pedig 4,6 óra µg/ml volt. A teljes test clearance középértéke 21 l/h/m<sup>2</sup>, a dinamikus egyensúlyú megoszlási tér pedig 113 l volt. A teljes test-clearance interindividuális variációja megközelítőleg 50%-os volt. A docetaxel több mint 95%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

### Elimináció

Három daganatos betegen végeztek vizsgálatot <sup>14</sup>C-docetaxellel. A docetaxel a terc-butyl-észter csoport citokróm P450 által mediált oxidatív metabolizmusát követően a vizelettel és a széklettel ürült. Hét napon belül a vizeletben és a székletben a beadott radioaktív mennyiség 6%-át illetve 75%-át

mutatták ki. A radioaktív mennyiség mintegy 80%-a az első 48 órában a széklettel ürült egy fő inaktív metabolit és további három inaktív metabolit formájában. Változatlan formában a gyógyszer csak nagyon kis mennyisége távozott.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Kor és nem*

577 beteg bevonásával végeztek a docetaxellel populációs farmakokinetikai analízist. A modell által becsült farmakokinetikai paraméterek nagyban 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  $\geq 1,5\times$  és az alkalikus foszfatáz  $\geq 2,5\times$  nagyobb mint a normál érték felső határa) a teljes clearance átlagosan 27%-kal csökkent (lásd 4.2 pont).

##### *Folyadékretenció*

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

#### Kombinált kezelés

##### *Doxorubicin*

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

##### *Kapecitabin*

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

##### *Ciszplatin*

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

##### *Ciszplatin és 5-fluoruracil*

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

##### *Prednizon és dexametazon*

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

##### *Prednizon*

Nem észlelték a prednizolonnak a docetaxel farmakokinetikájára gyakorolt hatását.

### **5.3 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**

Koncentrátum:

Poliszorbát 80

Vízmentes etanol

Oldószer:

Injekcióhoz való víz.

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

- 18 hónap.
- Premix oldat: A kémiai és fizikai stabilitását 2°C-8°C között vagy szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolva 8 órán át bizonyítottan megőrzi. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a beadás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó felelős, és ez 2°C-8°C-on nem lehet hosszabb 24 óránál, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt.
- Infúziós oldat: A kémiai és fizikai stabilitását szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolva 4 órán át bizonyítottan megőrzi. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a beadás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó felelős, és ez 2°C-8°C-on nem lehet hosszabb 24 óránál, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

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

Minden doboz tartalmaz:

- 1 db koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget és
- 1 db oldószeres injekciós üveget.
- Docetaxel Teva Pharma 20 mg injekciós üveg  
I-es típusú, 6 ml-es, átlátszó injekciós üveg brómbutil gumidugóval és lepattintható kupakkal.

Az injekciós üveg 0,72 ml 27,73 mg/ml docetaxel oldatot tartalmaz poliszorbát 80-ban (töltetértéket: 24,4 mg/0,88 ml). Ezt a töltetértéket a docetaxel fejlesztése során határozták meg annak a folyadékvesztésnek a kompenzálására, amely a premix elkészítése során (lásd

4. pont) a habzás, az üveg falára történő feltapadás és a „holt térfogat” miatt következik be. Ez a töltetrámérés biztosítja, hogy a docetaxel injekciós üveghez járó oldószer teljes tartalmával történő hígítás után, minimálisan kinyerhető 2 ml 10 mg/ml docetaxel tartalmú premix oldatot kapjunk, ami megfelel a feltüntetett 20 mg/injekciós üveg mennyiségnek.

- Docetaxel Teva Pharma 20 mg oldószeres injekciós üveg

I-es típusú, 6 ml-es, átlátszó injekciós üveg brómbutil gumidugóval és lepatintható kupakkal.

Az oldószeres injekciós üveg 1,28 ml injekcióhoz való vizet tartalmaz (töltettérfogat: 1,71 ml).

Az oldószeres injekciós üveg teljes tartalmát a Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz injekciós üvegének tartalmához adva 10 mg/ml docetaxelt tartalmazó premix oldatot kapunk.

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

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

Amennyiben a Docetaxel Teva Pharma koncentrátum, premix oldat vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a Docetaxel Teva Pharma koncentrátum, premix oldat vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a nyálkahártyákkal, akkor azokat vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

### Előkészítés az intravénás alkalmazásra

#### a) A Docetaxel Teva Pharma premix oldat (10 mg docetaxel/ml) elkészítése

Ha az injekciós üvegeket hűtve tárolták, akkor a kívánt számú Docetaxel Teva Pharma-s dobozt hagyja 5 percig szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) állni.

Tüvel ellátott fecskendőt használva, aseptikusan szívja fel a Docetaxel Teva Pharma-hoz való oldószeres injekciós üveg egész tartalmát azáltal, hogy részben felfordítja az injekciós üveget.

A fecskendő teljes tartalmát fecskendezze a megfelelő Docetaxel Teva Pharma injekciós üvegbe.

Távolítsa el a fecskendőt és a tűt, majd forgassa a keveréket óvatos mozdulatokkal 45 másodpercig. Rázni nem szabad.

Hagyja a premix oldatot tartalmazó injekciós üveget 5 percig szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) állni, majd ellenőrizze hogy az oldat homogén és tiszta-e. (A habzás még 5 perc után is normális a formulában lévő poliszorbát 80 miatt.)

A premix oldat 10 mg/ml docetaxelt tartalmaz, és azonnal fel kell használni az infúziós oldat készítéséhez. Mindamellett bizonyított, hogy a premix oldat kémiai és fizikai stabilitása mind 2°C és 8°C között, mind szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) 8 órán át megmarad.

#### b) Az infúziós oldat elkészítése

Egynél több premix injekciós üvegre lehet szükség ahhoz, hogy a beteg számára szükséges adagot megkapjuk. A beteg számára szükséges, milligrammban kifejezett adag alapján, beosztással ellátott és tüvel felszerelt fecskendők segítségével aseptikusan szívja ki a megfelelő térfogatú, 10 mg/ml docetaxelt tartalmazó premix oldatot a kellő számú premix injekciós üvegből. Egy 140 mg-os docetaxel adaghoz például 14 ml docetaxel premix oldatra lenne szüksége.

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

Ha 200 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.

A Docetaxel Teva Pharma infúziós oldatot 4 órán belül fel kell használni. Aszeptikus körülmények között egyórás infúzió formájában szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) és normál világítási körülmények mellett kell beadni.

Mint minden parenterális készítményt, a Docetaxel Teva Pharma premix oldatot és infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

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

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

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Hollandia

#### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/10/662/001

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

21.01.2011

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

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A Docetaxel Teva Pharma koncentrátum 80 mg vízmentes docetaxelt tartalmaz egyadagos injekciós üvegenként. A koncentrátum 27,73 mg docetaxelt tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok:

Mindegyik koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg 25,1 m/m% vízmentes etanolt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz.

A koncentrátum tiszta, viszkózus, sárga, sárgásbarna oldat.

Az oldószer színtelen oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Emlőcarcinoma

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

#### Nem-kissejtes tüdőcarcinoma

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

A Docetaxel Teva Pharma 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 Teva Pharma prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban hormon rezisztens metasztatikus prostata carcinoma kezelésére javallt.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

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

#### Ajánlott adag:

Emlő- és nem-kissejtes tüdőcarcinoma 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.

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

A docetaxelt egy órás infúzióban kell beadni három hetente.

#### Emlőcarcinoma

A lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő beteg kezelésére a docetaxel ajánlott adagja monoterápiában 100 mg/m<sup>2</sup>.

#### Nem-kissejtes tüdőcarcinoma

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

#### Prostatacarcinoma

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

#### Az adag módosítása kezelés közben

##### Általánosságban

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

##### Ciszplatinnal kombinációban:

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

#### Speciális betegcsoportok:

##### Májkárosodásban szenvedő betegek

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

##### Gyermekek

A Docetaxel Teva Pharma biztonságosságát és hatásosságát 1 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek nasopharyngealis carcinomájának kezelésében nem igazolták.

A Docetaxel Teva Pharma-nak gyermekeknél emlőcarcinoma, nem-kissejtes tüdőcarcinoma, illetve prostatacarcinoma esetén nincs releváns alkalmazása.

### Idősek

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

## **4.3 Ellenjavallatok**

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

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

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

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

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

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

### Hematológia

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

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

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

Doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinációban alkalmazott docetaxellel (TAC) kezelt betegeknél ritkábban következett be lázas neutropenia és/vagy neutropeniás fertőzés, ha primer G-CSF profilaxisban részesültek. A szövődményes neutropenia (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés) kockázatának csökkentése érdekében mérlegelni kell a primer G-CSF profilaxist azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinomájuk 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> és meg kell határozni a májfunkciós próbák értékeit az induláskor és minden egyes kezelési ciklus előtt (lásd 4.2 pont.) Azon betegek számára, akiknél a szérum bilirubinszint meghaladja a normálérték felső határát, és/vagy az ALT és AST értéke nagyobb a normálérték felső határának 3,5-szeresénél, és az alkalikus foszfatázszint a normálérték felső határának 6-szorosa fölé emelkedik, nem javasolható az adag csökkentése – esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

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

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

## Vesekárosodásban szenvedő betegek

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

## Idegrendszer

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

## 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) esetét 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).

## Az emlőcarcinoma adjuváns kezelésével kapcsolatos további figyelmeztetések

### Szövődményes neutropenia

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

### Gyomor-bélrendszeri szövődmények

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

### Pangásos szívelégtelenség

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

### Leukaemia

Doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben (TAC) részesülő betegekben, a későn jelentkező myelodysplasia és a myeloid leukaemia 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 betegek esetén



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

#### Idősek

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

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

A gyomorrák vizsgálata során, 300 ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinált docetaxellel kezelt beteg közül (221 beteg a 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 időset szigorúan ellenőrizni kell.

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

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

A docetaxel nagymértékben (95% felett) kötődik a fehérjékhez. Bár a docetaxelnek az egyidejűleg alkalmazott 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 mintegy 50%-kal magasabb volt a karboplatin monoterápiában mért értéknél.

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

Ritonavirrel együtt alkalmazva fokozott docetaxel toxicitással összeférő klinikai eseteket jelentettek. Ezen kölcsönhatás mechanizmusának hátterében a ritonavirnek, a docetaxel metabolizmusában résztvevő fő izoenzimre, a CYP3A4-re gyakorolt gátló hatása áll. Egy hét betegnél ketokonazzal végzett farmakokinetikai vizsgálatból történt extrapolálás alapján a docetaxel adagjának 50 %-os csökkentése mérlegelendő, amennyiben a betegeknél egyidejűleg egy erős CYP3A4 gátló adására, például azol-típusú antifungális szerekre, ritonavirre és bizonyos makrolidokra (klaritromicin, telitromicin) van szükség.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

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

### Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A kezelés ideje alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.

### Szoptatás

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

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

### Termékenység

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/m<sup>2</sup>, 121 beteg pedig 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelt kapott monoterápiában.
- 258 doxorubicinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 406 ciszplatinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 92 trasztuzumabbal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 255 kapecitabinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 332 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 adenocarcinomában 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 carcinomában szenvedő, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).

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

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

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

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

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

Az alábbi nemkívánatos gyógyszerhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

#### Immunrendszeri betegségek és tünetek

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

#### Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

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

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

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

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> monoterápia esetén

| MedDRA – szervrendszer-adatbázis                                      | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                          | Gyakori mellékhatások                                                                            | Nem gyakori mellékhatások   |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                              | Fertőzések (G3/4: 5,7%; beleértve a szepszist és a tüdőgyulladást is, melyek 1,7%-a halálos kimenetelű volt)          | G4 neutropeniával összefüggő fertőzés (G3/4: 4,6%)                                               |                             |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek               | Neutropenia (G4: 76,4%); Anaemia (G3/4: 8,9%); Lázás neutropenia                                                      | Thrombocytopenia (G4: 0,2%)                                                                      |                             |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                                  | Túlérzékenység (G3/4: 5,3%)                                                                                           |                                                                                                  |                             |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek                     | Anorexia                                                                                                              |                                                                                                  |                             |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                   | Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 4,1%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 4%); 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%); Köröm-rendellenességek (súlyos: 2,6%)                                              |                                                                                                  |                             |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia (súlyos: 1,4%)                                                                                                | Arthralgia                                                                                       |                             |

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

#### Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> monoterápia esetén

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

Ritka: vérzéses epizódok 3/4 fokozatú thrombocytopenia-val.

##### *Idegrendszeri betegségek és tünetek*

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

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

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

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

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> monoterápia esetén

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában doxorubicinnel kombinált, 75 mg/m<sup>2</sup> 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%);<br>Anaemia (G3/4: 9,4%);<br>Lázás neutropenia;<br>Thrombocytopenia (G4: 0,8%)           |                                              |                           |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                                  |                                                                                                                  | Túlérzékenység (G3/4: 1,2%)                  |                           |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek                     |                                                                                                                  | Anorexia                                     |                           |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                   | Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 0,4%)                                                                      | Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)  |                           |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                       |                                                                                                                  | Szívelégtelenség;<br>Arrhythmia (nem súlyos) |                           |
| Érbetegségek és tünetek                                               |                                                                                                                  |                                              | Hypotonia                 |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Hányinger (G3/4: 5%);<br>Stomatitis (G3/4: 7,8%);<br>Hasmenés (G3/4: 6,2%);<br>Hányás (G3/4: 5%);<br>Székrekedés |                                              |                           |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia;<br>Köröm-rendellenességek (súlyos: 0,4%);<br>Bőrreakció (nem súlyos)                                   |                                              |                           |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |                                                                                                                  | Myalgia                                      |                           |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia (súlyos: 8,1%);<br>Folyadékretenció (súlyos: 1,2%);<br>Fájdalom                                         | A beadást követő helyi reakciók              |                           |



| MedDRA –<br>szervrendszer-<br>adatbázis          | Nagyon gyakori<br>mellékhatások | Gyakori<br>mellékhatások                                                                                                      | Nem gyakori<br>mellékhatások                                              |
|--------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Laboratóriumi és egyéb<br>vizsgálatok eredményei |                                 | G3/4 emelkedett<br>bilirubinszint a vérben<br>(<2,5%);<br>G3/4 alkalikus<br>foszfátáz-szint<br>emelkedése a vérben<br>(<2,5%) | G3/4 emelkedett<br>AST-szint (<1%);<br>G3/4 emelkedett<br>ALT-szint (<1%) |

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában ciszplatinnal kombinált, 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú docetaxel terápia esetén

| MedDRA – szervrendszer-adatbázis                                      | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                       | Gyakori mellékhatások                                                                 | Nem gyakori mellékhatások                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazita-fertőzések                             | Fertőzés (G3/4: 5,7%)                                                                              |                                                                                       |                                                                                                |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek               | Neutropenia (G4: 51,5%);<br>Anaemia (G3/4: 6,9%);<br>Thrombocytopenia (G4: 0,5%)                   | Lázas neutropenia                                                                     |                                                                                                |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                                  | Túlérzékenység (G3/4: 2,5%)                                                                        |                                                                                       |                                                                                                |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek                     | Anorexia                                                                                           |                                                                                       |                                                                                                |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                   | Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 3,7%);<br>Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 2%)          |                                                                                       |                                                                                                |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                       |                                                                                                    | Arrhythmia (G3/4: 0,7%)                                                               | Szívelégtelenség                                                                               |
| Érbetegségek és tünetek                                               |                                                                                                    | Hypotonia (G3/4: 0,7%)                                                                |                                                                                                |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Hányinger (G3/4: 9,6%);<br>Hányás (G3/4: 7,6%);<br>Hasmenés (G3/4: 6,4%);<br>Stomatitis (G3/4: 2%) | Székrekedés                                                                           |                                                                                                |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia;<br>Köröm-rendellenességek (súlyos: 0,7%);<br>Bőrreakció (G3/4: 0,2%)                     |                                                                                       |                                                                                                |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia (súlyos: 0,5%)                                                                             |                                                                                       |                                                                                                |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia (súlyos: 9,9%);<br>Folyadékretenció (súlyos: 0,7%);<br>Láz (G3/4: 1,2%)                   | A beadást követő helyi reakciók;<br>Fájdalom                                          |                                                                                                |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                                                    | G3/4 emelkedett bilirubin-szint a vérben (2,1%);<br>G3/4 emelkedett ALT-szint (1,3%); | G3/4 emelkedett AST-szint (0,5%);<br>G3/4 alkalikus foszfatáz-szint emelkedése a vérben (0,3%) |

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

| MedDRA – szervrendszer-adatbázis                                      | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                                              | Gyakori mellékhatások |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek               | Neutropenia (G3/4: 32%);<br>Lázás neutropenia (beleértve a lázas neutropeniát antibiotikum alkalmazásával) vagy neutropeniás szepszist    |                       |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek                     | Anorexia                                                                                                                                  |                       |
| Pszichiátriai kórképek                                                | Insomnia                                                                                                                                  |                       |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                   | Paresthesia; fejfájás; ízérzés zavara; Hypoaesthesia                                                                                      |                       |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                                  | Fokozott könnyezés;<br>kötőhártyagyulladás                                                                                                |                       |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                       |                                                                                                                                           | Szívelégtelenség      |
| Érbetegségek és tünetek                                               | Lymphoedema                                                                                                                               |                       |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek       | Epistaxis; pharyngolaryngealis fájdalom; nasopharyngitis; dyspnoe; köhögés; rhinorrhoea                                                   |                       |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Hányinger; hasmenés; hányás; székrekedés; stomatitis; dyspepsia; hasi fájdalom                                                            |                       |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Alopecia; erythema; kiütés; körömrendellenességek                                                                                         |                       |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia; arthralgia; végtagfájdalom; csontfájdalom; hátfájás                                                                              |                       |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia; perifériás ödéma; pyrexia; kimerültség; nyálkahártya gyulladás; fájdalom; influenzaszerű tünetek; mellkasi fájdalom; hidegrázás | Letargia              |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         | Súlygyarapodás                                                                                                                            |                       |

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> dózisú monoterápiában közismerten a betegek 97%-ánál okoz neutropeniát, 76%-ánál a legalacsonyabb vérszámok alapján ez 4-es fokozatú. A lázas

neutropenia/neutropeniával járó szepszis előfordulása szintén emelkedett a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknel (23% a docetaxel önmagában történő alkalmazásakor észlelt 17%-kal szemben).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában kapecitabinnal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú docetaxel terápia esetén

| MedDRA – szervrendszer-adatbázis                                      | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                                                                                         | Gyakori mellékhatások                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazita-fertőzések                             |                                                                                                                                                                      | Oralis candidiasis (G3/4: <1%)                                                                    |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek               | Neutropenia (G3/4: 63%);<br>Anaemia (G3/4: 10%)                                                                                                                      | Thrombocytopenia (G3/4: 3%)                                                                       |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek                     | Anorexia (G3/4: 1%);<br>Csökkent étvágy                                                                                                                              | Dehidráció (G3/4: 2%)                                                                             |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                   | Ízérzés zavara (G3/4: <1%);<br>Paresthesia (G3/4: <1%)                                                                                                               | Szédülés;<br>Fejfájás (G3/4: <1%);<br>Perifériás neuropathia                                      |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                                  | Fokozott könnyezés                                                                                                                                                   |                                                                                                   |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek       | Pharyngolaryngealis fájdalom (G3/4: 2%)                                                                                                                              | Dyspnoe (G3/4: 1%);<br>Köhögés (G3/4: <1%);<br>Epistaxis (G3/4: <1%)                              |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Stomatitis (G3/4: 18%);<br>Hasmenés (G3/4: 14%);<br>Hányinger (G3/4: 6%);<br>Hányás (G3/4: 4%);<br>Székrekedés (G3/4: 1%);<br>Hasi fájdalom (G3/4: 2%);<br>Dyspepsia | Felhasi fájdalom;<br>Szájszárazság                                                                |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Kéz-láb szindróma (G3/4: 24%);<br>Alopecia (G3/4: 6%);<br>Köröm rendellenességek (G3/4: 2%)                                                                          | Dermatitis;<br>Erythemás kiütések (G3/4: <1%);<br>Körömszíneződés (6%);<br>Onycholysis (G3/4: 1%) |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Myalgia (G3/4: 2%);<br>Arthralgia (G3/4: 1%)                                                                                                                         | Végtagfájdalom (G3/4: <1%);<br>Hátfájás (G3/4: 1%)                                                |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia (G3/4: 3%);<br>Pyrexia (G3/4: 1%);<br>Kimerültség/gyengeség (G3/4: 5%);<br>Perifériás ödéma (G3/4: 1%)                                                      | Letargia;<br>Fájdalom                                                                             |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                                                                                                                                      | Súlycsökkenés;<br>G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (9%)                                    |

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú docetaxel terápia esetén

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált, 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú docetaxel adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX 316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél – összevont adatok.

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

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

Lehetséges mellékhatások doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált, 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú docetaxel adjuváns terápia esetén nyirokcsomó-pozitív (TAX 316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél

#### *Idegrendszeri betegségek és tünetek*

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

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

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

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

A TAX 316 vizsgálatban a TAC-karon 687 betegnél, a FAC-karon pedig 645 betegnél a kemoterápia befejezése után, a követési időszakig fennálló alopeciáról számoltak be. A követési periódus végén 29 TAC betegnél (4,2%) és 16 FAC (2,4%) betegnél jelentettek alopeciát.

#### *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.

#### *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 4 esetben jelentkezett lymphoedema már a követési periódus során a kemoterápia végén észlelt 5 lymphoedemás esetből.

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

#### *Neutropeniás szövődmények*

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

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

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



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

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

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

*Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása fej és nyaki carcinomában, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> terápia esetén

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

| <b>MedDRA – szervrendszer-adatbázis</b>                                                   | <b>Nagyon gyakori mellékhatások</b>                                                                  | <b>Gyakori mellékhatások</b>                                                                                                             | <b>Nem gyakori mellékhatások</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                                                  | Fertőzés (G3/4: 6,3%);<br>Neutropeniás fertőzés                                                      |                                                                                                                                          |                                  |
| Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) |                                                                                                      | Daganatos fájdalom (G3/4: 0,6%)                                                                                                          |                                  |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek                                   | Neutropenia (G3/4: 76,3%);<br>Anaemia (G3/4: 9,2%);<br>Thrombocytopenia (G3/4: 5,2%);                | Lázás neutropenia                                                                                                                        |                                  |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                                                      |                                                                                                      | Túlérzékenység (nem súlyos)                                                                                                              |                                  |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek                                         | Anorexia (G3/4: 0,6%)                                                                                |                                                                                                                                          |                                  |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                                       | Dysgeusia/parosmia;<br>Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 0,6%)                                 | Szédülés                                                                                                                                 |                                  |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                                                      |                                                                                                      | Fokozott könnyezés;<br>Conjunctivitis                                                                                                    |                                  |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei                                |                                                                                                      | Halláskárosodás                                                                                                                          |                                  |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                                           |                                                                                                      | Myocardialis ischaemia (G3/4: 1,7%)                                                                                                      | Arrhythmia (G3/4: 0,6%)          |
| Érbetegségek és tünetek                                                                   |                                                                                                      | Vénás rendellenességek (G3/4: 0,6%)                                                                                                      |                                  |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                                    | Hányinger (G3/4: 0,6%);<br>Stomatitis (G3/4: 4,0%);<br>Hasmenés (G3/4: 2,9%);<br>Hányás (G3/4: 0,6%) | Székrekedés;<br>Oesophagitis/dysphagia /odynophagia (G3/4: 0,6%); Hasi fájdalom;<br>Dyspepsia;<br>Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,6%) |                                  |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                                        | Alopecia (G3/4: 10,9%)                                                                               | Viszkető bőrkiütés;<br>Száras bőr;<br>Hámlás (G3/4: 0,6%)                                                                                |                                  |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei                     |                                                                                                      | Myalgia (G3/4: 0,6%)                                                                                                                     |                                  |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók                                  | Letargia (G3/4: 3,4%);<br>Láz (G3/4: 0,6%);<br>Folyadékretenció;<br>Oedema                           |                                                                                                                                          |                                  |

| <b>MedDRA –<br/>szervrendszer-adatbázis</b>      | <b>Nagyon gyakori<br/>mellékhatások</b> | <b>Gyakori<br/>mellékhatások</b> | <b>Nem gyakori<br/>mellékhatások</b> |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Laboratóriumi és egyéb<br>vizsgálatok eredményei |                                         | Súlygyarapodás                   |                                      |

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

- 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%);<br>Anaemia (G3/4: 12,4%);<br>Thrombocytopenia (G3/4: 4,0%);<br>Lázás neutropenia                                                                               |                                                                                                                |                           |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                                                      |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                | Tülférzékenység           |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek                                         | Anorexia (G3/4: 12,0%)                                                                                                                                                                    |                                                                                                                |                           |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                                       | Dysgeusia/parosmia (G3/4: 0,4%);<br>Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%)                                                                                                         | Szédülés (G3/4: 2,0%);<br>Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)                                          |                           |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                                                      |                                                                                                                                                                                           | Fokozott könnyezés                                                                                             | Conjunctivitis            |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei                                | Halláskárosodás (G3/4: 1,2%)                                                                                                                                                              |                                                                                                                |                           |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                                           |                                                                                                                                                                                           | Arrhythmia (G3/4: 2,0%)                                                                                        | Myocardialis ischaemia    |
| Érbetegségek és tünetek                                                                   |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                | Vénás rendellenességek    |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                                    | Hányinger (G3/4: 13,9%);<br>Stomatitis (G3/4: 20,7%);<br>Hányás (G3/4: 8,4%);<br>Hasmenés (G3/4: 6,8%);<br>Oesophagitis/dysphagia /odynophagia (G3/4: 12,0%);<br>Székrekedés (G3/4: 0,4%) | Dyspepsia (G3/4: 0,8%);<br>Gastrointestinalis fájdalom (G3/4: 1,2%);<br>Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,4%) |                           |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                                        | Alopecia (G3/4: 4,0%);<br>Viszkető bőrkiütés                                                                                                                                              | Száraz bőr;<br>Hámlás                                                                                          |                           |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei                     |                                                                                                                                                                                           | Myalgia (G3/4: 0,4%)                                                                                           |                           |

| MedDRA – szervrendszer-adatbázis                         | Nagyon gyakori mellékhatások                                                                         | Gyakori mellékhatások | Nem gyakori mellékhatások |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | Letargia (G3/4: 4,0%);<br>Láz (G3/4: 3,6%);<br>Folyadékretenció (G3/4: 1,2%);<br>Oedema (G3/4: 1,2%) |                       |                           |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei            | Súlycsökkenés                                                                                        |                       | Súlygyarapodás            |

#### A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

*Jóindulatú, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*  
Akut myeloid leukaemia 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 conjunctivitissel 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, interstitialis pneumoniát/pneumonitist, intersticiális tüdőbetegséget, pulmonalis fibrosist, valamint esetenként halálos légzési elégtelenséget jelentettek. Sugárkezelés okozta pneumonitis ritka eseteit jelentették azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg sugárkezelést is kaptak.

#### *Emésztőrendszeri betegségek és tünetek*

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 bőralatti szövet betegségei és tünetei*

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

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

Beszámoltak krónikus és akut veseelégtelenségről. Ezen esetek 20%-ában nem álltak fenn olyan akut veseelégtelenségre hajlamosító rizikó faktorok, mint 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 isérték 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: 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

menyiségének 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

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

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

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

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

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

### Nem-kissejtes tüdőcarcinoma

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

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

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

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

Egy III. fázisú vizsgálatban 1218 olyan IIIB vagy IV stádiumú nem-kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő beteget vizsgáltak 70%-os, vagy annál nagyobb KPS-el, akik előzőleg nem kaptak kemoterápiás kezelést. A betegeket a következő csoportokba randomizálták: docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> egyórás infúzióban, amit közvetlenül 75 mg/m<sup>2</sup> dózisú ciszplatinnal (Cis) követ 30-60 perces infúzióban háromhetente (TCis); docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> egyórás infúzióban karboplatin (C) kombinációban (AUC 6 mg/ml·min) 30-60 perces infúzióban három hetente; illetve vinorelbin (V) 25 mg/m<sup>2</sup> 6-10 perces infúzióban az 1., 8., 15. és 22. napon a ciklus első napján adott 100 mg/m<sup>2</sup> ciszplatinnal kombinációban 4 hetente (VCis).

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

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

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

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

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



## Prostata carcinoma

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 $\geq$ 60, a következő terápiás csoportokba randomizálták:

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

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

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

| Végpont                      | Docetaxel<br>háromhetente | Docetaxel<br>hetente | Mitoxantron<br>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 <sup>†</sup> *       | 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               | --                          |

<sup>†</sup>Réteges log rang-próba

\*Statistikai szignifikancia küszöb = 0,0175

\*\*PSA: Prostata specifikus antigén

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

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

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

A docetaxel farmakokinetikai tulajdonságait daganatos betegeken végzett fázis I. vizsgálatokban 20-115 mg/m<sup>2</sup>-es adagolás mellett határozták meg. A docetaxel kinetikai profilja dózistól független, és a három eloszlási teres farmakokinetikai modellnek felel meg, az alfa fázisra 4 perces, a béta fázisra 36 perces, a gamma szakaszra pedig 11,1 órás felezési idővel. A késői szakasz részben annak tulajdonítható, hogy a docetaxel viszonylag lassan áramlik ki a perifériás eloszlási térből.

### Eloszlás

A 100 mg/m<sup>2</sup>-es adag egyórás infúzióban történő alkalmazása után 3,7 µg/ml-es átlagos csúcsplazmaszintet kaptak, a megfelelő AUC pedig 4,6 óra µg/ml volt. A teljes test clearance középértéke 21 l/h/m<sup>2</sup>, a dinamikus egyensúlyú megoszlási 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 <sup>14</sup>C-docetaxellel. A docetaxel a terc-butyl-észter csoport citokróm P450 által mediált oxidatív metabolizmusát követően a vizelettel és a széklettel ürült. Hét napon belül a vizeletben és a székletben a beadott radioaktív mennyiség 6%-át illetve 75%-át mutatták ki. A radioaktív mennyiség mintegy 80%-a az első 48 órában a széklettel ürült egy fő inaktív metabolit és további három inaktív metabolit formájában. Változatlan formában a gyógyszer csak nagyon kis mennyisége távozott.

### 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 alkalinus 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<sub>max</sub> és AUC), míg a docetaxel sem befolyásolja a kapecitabin fő metabolitja, az 5-DFUR farmakokinetikai tulajdonságait.

### *Ciszplatin*

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

### *Ciszplatin és 5-fluoruracil*

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

### *Prednizon és dexametazon*

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

### *Prednizolon*

Nem észlelték a prednizolonnak a docetaxel farmakokinetikájára gyakorolt hatását.

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

A docetaxel lehetséges karcinogén hatását nem tanulmányozták.

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

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

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Koncentrátum:

Poliszorbát 80

Vízmentes etanol

#### Oldószer:

Injekcióhoz való víz.

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

- 18 hónap.
- Premix oldat: A kémiai és fizikai stabilitását 2°C-8°C között vagy szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolva 8 órán át bizonyítottan megőrzi. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a beadás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó felelős, és ez 2°C-8°C-on nem lehet hosszabb 24 óránál, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt.
- Infúziós oldat: A kémiai és fizikai stabilitását szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolva 4 órán át bizonyítottan megőrzi. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a beadás előtti tárolás idejéért és annak

körülményeiért a felhasználó felelős, és ez 2°C-8°C-on nem lehet hosszabb 24 óránál, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt.

#### 6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

#### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Minden doboz tartalmaz:

- 1 db koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget és
- 1 db oldószeres injekciós üveget.

- Docetaxel Teva Pharma 80 mg injekciós üveg

I-es típusú, 15 ml-es, átlátszó injekciós üveg brómbutil gumidugóval és lepattintható kupakkal.

Az injekciós üveg 2,88 ml 27,73 mg/ml docetaxel oldatot tartalmaz poliszorbát 80-ban (töltetérté: 94,4 mg/3,40 ml). Ezt a töltetértéket a docetaxel fejlesztése során határozták meg annak a folyadékvesztésnek a kompenzálására, amely a premix elkészítése során (lásd 4. pont) a habzás, az üveg falára történő feltapadás és a „holt térfogat” miatt következik be. Ez a töltetmérés biztosítja, hogy a docetaxel injekciós üveghez járó oldószer teljes tartalmával történő hígítás után, minimálisan kinyerhető 8 ml 10 mg/ml docetaxel tartalmú premix oldatot kapjunk, ami megfelel a feltüntetett 80 mg/injekciós üveg mennyiségnek.

- Docetaxel Teva Pharma 80 mg oldószeres injekciós üveg

I-es típusú, 15 ml-es, átlátszó injekciós üveg brómbutil gumidugóval és lepattintható kupakkal.

Az oldószeres injekciós üveg 5,12 ml injekcióhoz való vizet tartalmaz (töltetérté: 6,29 ml).

Az oldószeres injekciós üveg teljes tartalmát a Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz injekciós üvegének tartalmához adva 10 mg/ml docetaxelt tartalmazó premix oldatot kapunk.

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

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

Amennyiben a Docetaxel Teva Pharma koncentrátum, premix oldat vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a Docetaxel Teva Pharma koncentrátum, premix oldat vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a nyálkahártyákkal, akkor azokat vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

##### Előkészítés az intravénás alkalmazásra

##### a) A Docetaxel Teva Pharma premix oldat (10 mg docetaxel/ml) elkészítése

Ha az injekciós üvegeket hűtve tárolták, akkor a kívánt számú Docetaxel Teva Pharma-s dobozt hagyja 5 percig szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) állni.

Tüvel ellátott fecskendőt használva, aszeptikusan szívja fel a Docetaxel Teva Pharma-hoz való oldószeres injekciós üveg egész tartalmát azáltal, hogy részben felfordítja az injekciós üveget.

A fecskendő teljes tartalmát fecskendezze a megfelelő Docetaxel Teva Pharma injekciós üvegbe.

Távolítsa el a fecskendőket és a tűt, majd forgassa a keveréket óvatos mozdulatokkal 45 másodpercig. Rázni nem szabad.

Hagyja a premix oldatot tartalmazó injekciós üveget 5 percig szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) állni, majd ellenőrizze hogy az oldat homogén és tiszta-e. (A habzás még 5 perc után is normális a formulában lévő poliszorbát 80 miatt.)

A premix oldat 10 mg/ml docetaxelt tartalmaz, és azonnal fel kell használni az infúziós oldat készítéséhez. Mindamellett bizonyított, hogy a premix oldat kémiai és fizikai stabilitása mind 2°C és 8°C között, mind szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) 8 órán át megmarad.

#### b) Az infúziós oldat elkészítése

Egynél több premix injekciós üvegre lehet szükség ahhoz, hogy a beteg számára szükséges adagot megkapjuk. A beteg számára szükséges, milligrammban kifejezett adag alapján, beosztással ellátott és tüvel felszerelt fecskendők segítségével aseptikusan szívja ki a megfelelő térfogatú, 10 mg/ml docetaxelt tartalmazó premix oldatot a kellő számú premix injekciós üvegből. Egy 140 mg-os docetaxel adaghoz például 14 ml docetaxel premix oldatra lenne szüksége.

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

Ha 200 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.

A Docetaxel Teva Pharma infúziós oldatot 4 órán belül fel kell használni. Aseptikus körülmények között egyórás infúzió formájában szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) és normál világítási körülmények mellett kell beadni.

Mint minden parenterális készítményt, a Docetaxel Teva Pharma premix oldatot és infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

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

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

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Hollandia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/10/662/002

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

21.01.2011

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## **II. MELLÉKLET**

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

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

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
Postbus 552  
2003 RN Haarlem  
Hollandia

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Táncsics Mihály út 82.  
2100 Gödöllő  
Magyarország

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.  
Sienkiewicza 25  
99-300 Kutno  
Lengyelország

Teva Czech Industries s.r.o  
Ostravská 29  
Č.p. 305  
747 70 Opava-Komárov  
Cseh Köztársaság

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

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

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

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

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.



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

Nem értelmezhető.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

### **III. MELLÉKLET**

#### **CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

**A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ – 20 mg**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz  
docetaxel

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A Docetaxel Teva Pharma koncentrátum 20 mg vízmentes docetaxelt tartalmaz egyadagos injekciós üvegenként. A koncentrátum 27,73 mg docetaxelt tartalmaz milliliterenként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Docetaxel koncentrátum injekciós üvege:  
Poliszorbát 80, vízmentes etanol.

Oldószer injekciós üvege:  
Injekcióhoz való víz.

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz  
Minden doboz tartalmaz:

- 1 db 0,72 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget (20 mg docetaxel) és
- 1 db 1,28 ml oldószerrel tartalmazó injekciós üveget (injekcióhoz való víz).

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

Intravénás alkalmazás.

**FIGYELMEZTETÉS:** A koncentrátum hígítását az oldószeres injekciós üveg teljes tartalmával kell elvégezni. Az elkészített oldatot az alkalmazás előtt az infúzióban lévő oldattal tovább kell hígítani. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

**A GYÓGYSZER GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA TARTANDÓ!**

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

CITOTOXIKUS. A kezelés csak a citotoxikus gyógyszerek használatában járatos szakorvos felügyelete mellett végezhető.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.  
Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

Egyszer használatos injekciós üveg.  
A fel nem használt mennyiséget az előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

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

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/10/662/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.

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

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK</b> |
|-----------------------------------------------------|

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

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

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE – 20 mg KONCENTRÁTUM**

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

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz  
docetaxel

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Intravénás alkalmazás

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

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

0,72 ml (töltet: 0,88 ml)

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

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

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE – OLDÓSZER 20 mg-HOZ**

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

Oldószer Docetaxel Teva Pharma 20 mg-hoz

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

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

Injekcióhoz való víz  
1,28 ml (töltet: 1,71 ml)

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ – 80 mg**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz  
docetaxel

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A Docetaxel Teva Pharma koncentrátum 80 mg vízmentes docetaxelt tartalmaz egyadagos injekciós üvegenként. A koncentrátum 27,73 mg docetaxelt tartalmaz milliliterenként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Docetaxel koncentrátum injekciós üvege:  
Poliszorbát 80, vízmentes etanol.

Oldószer injekciós üvege:  
Injekcióhoz való víz.

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz  
Minden doboz tartalmaz:

- 1 db 2,88 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget (80 mg docetaxel) és
- 1 db 5,12 ml oldószeri tartalmazó injekciós üveget (injekcióhoz való víz).

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

Intravénás alkalmazás.

**FIGYELMEZTETÉS:** A koncentrátum hígítását az oldószeres injekciós üveg teljes tartalmával kell elvégezni. Az elkészített oldatot az alkalmazás előtt az infúzióban lévő oldattal tovább kell hígítani. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

**A GYÓGYSZER GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA TARTANDÓ!**

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

CITOTOXIKUS. A kezelés csak a citotoxikus gyógyszerek használatában járatos szakorvos felügyelete mellett végezhető.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.  
Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

Egyszer használatos injekciós üveg.  
A fel nem használt mennyiséget az előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

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

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/10/662/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.

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

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK</b> |
|-----------------------------------------------------|

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

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

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE – 80 mg KONCENTRÁTUM**

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

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz  
docetaxel

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Intravénás alkalmazás

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

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

2,88 ml (töltet: 3,40 ml)

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

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

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE – OLDÓSZER 80 mg-HOZ**

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

Oldószer Docetaxel Teva Pharma 80 mg-hoz

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

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

Injekcióhoz való víz  
5,12 ml (töltet: 6,29 ml)

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz docetaxel

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, kórházi gyógyszerészhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Docetaxel Teva Pharma és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Docetaxel Teva Pharma alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Docetaxel Teva Pharma-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Docetaxel Teva Pharma-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Docetaxel Teva Pharma és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A gyógyszer neve Docetaxel Teva Pharma. A docetaxelt a tiszafa leveléből állítják elő.  
A docetaxel a taxoidok csoportjába tartozó daganatellenes gyógyszer.

A Docetaxel Teva Pharma infúziót kezelőorvosa az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat, a tüdődaganat bizonyos formájának (nem-kissejtes tüdődaganat) és a prosztatadaganat kezelésére rendelte Önnek.

- Az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére a Docetaxel Teva Pharma önmagában alkalmazható.
- A tüdődaganat kezelésére a Docetaxel Teva Pharma önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztatadaganat kezelésére a Docetaxel Teva Pharma prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.

#### **2. Tudnivalók a Docetaxel Teva Pharma alkalmazása előtt**

##### **Ön nem kaphat Docetaxel Teva Pharma-t**

- ha allergiás (túlérzékeny) a docetaxelre vagy a Docetaxel Teva Pharma egyéb összetevőjére.
- ha a fehérvérsejtszáma túl alacsony.
- ha súlyos májkárosodásban szenved.

#### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Minden Docetaxel Teva Pharma-kezelés előtt vérvizsgálatokat fognak Önénél végezni, hogy ellenőrizzék, a Docetaxel Teva Pharma-kezeléshez szükséges számú vértessel és megfelelő májműködéssel rendelkeznek-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 tüdő probléma (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 Teva Pharma infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazon) kell szednie a Docetaxel Teva Pharma infúzió egyes mellékhatásai, elsősorban az allergiás reakciók és a folyadékviszatartás (a kéz és a láb duzzanata, súlygyarapodás) lehető legkisebbre történő csökkentése érdekében.

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

### **Egyéb gyógyszerek és a Docetaxel Teva Pharma**

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

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Kérje kezelőorvosa tanácsát, mielőtt bármilyen gyógyszert rendelnek Önnek.

A Docetaxel Teva Pharma **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 Teva Pharma káros lehet a születendő gyermekre. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A Docetaxel Teva Pharma-kezelés ideje alatt **NEM** szabad szoptatnia.

Ha Ön férfi és Docetaxel Teva Pharma-kezelésben részesül, nem javasolt a kezelés ideje alatt és azt követően még 6 hónapig a gyermeknemzés, és javasolt tanácsot kérni a spermiumok kezelés előtti konzerválását illetően, mivel a docetaxel megváltoztathatja a férfi nemzőképességet.

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

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

### **3. Hogyan kell alkalmazni a Docetaxel Teva Pharma-t?**

A Docetaxel Teva Pharma-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.

#### **Szokásos adagolás**

Az adag az Ön testsúlyától és általános állapotától függ. Orvosa az Ön testfelülete (m<sup>2</sup>) alapján fogja meghatározni a szükséges adagot.

#### **Az alkalmazás módja**

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



## Az alkalmazás gyakorisága

Háromhetente egyszer fog infúziót kapni.

Orvosa a vérvizsgálatai eredményétől, az Ön általános állapotától, illetve a Docetaxel Teva Pharma-kezelésre adott választól függően megváltoztathatja az adagolást vagy az infúziók gyakoriságát. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenés, a szájnyalkahártya kisebbedése, zsibbadás vagy bizsergés és tűszúrászerű érzés, láz fordul elő, és adja át neki a vérvizsgálati eredményét. Ilyen információ lehetővé teszi az orvos számára, hogy eldöntse szükséges-e az adag csökkentése. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát, vagy a kórházi gyógyszerészt.

## 4. Lehetséges mellékhatások

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

Kezelőorvosa ezeket meg fogja beszélni Önnel, és el fogja magyarázni Önnek a kezelés lehetséges kockázatát és előnyeit.

A kizárólag Docetaxel Teva Pharma-ra vonatkozó leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: a vörösvértestek vagy a fehérvérsejtek számának csökkenése, hajhullás, hányinger, hányás, sebek a szájnyalkahártyán, hasmenés és gyengeség.

A mellékhatások súlyossága fokozódhat, ha a Docetaxel Teva Pharma-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 Teva Pharma 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 nyirokrendszer nem megfelelő működéséből adódik
- légzési nehézség

- orrfolyás, a torok és az orr gyulladása, köhögés
- orrvérzés
- fekélyek a szájban
- gyomorpanaszok, beleértve a hányingert, a hányást, a hasmenést és a székrekedést
- hasi fájdalom
- emésztési zavar
- hajhullás. A kezelés befejezése után 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):**

- száj gombás fertőzése
- 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
- vérrögződés.

**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 fertőzések eredetű gyulladása)
- tüdőfibrozis (a tüdőben zajló hegesedés és tüdőszövet megvastagodás, mely légszomjjal jár)
- homályos látás, melyet a szemben lévő ideghártya duzzanata (cisztoid makula ödéma) okoz
- a vér sótartalmának (nátrium) csökkenése.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a Docetaxel Teva Pharma-t tárolni?

### A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A premix oldatot elkészítés után azonnal fel kell használni. A premix oldat kémiai és fizikai stabilitása mind 2°C és 8°C között, mind szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) 8 órán át megmarad.

Az infúziós oldatot szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) 4 órán belül fel kell használni.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelessé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Docetaxel Teva Pharma koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg

- A készítmény hatóanyaga a docetaxel. A koncentrátum 20 mg docetaxelt tartalmaz injekciós üvegenként. A koncentrátum 27,73 mg docetaxelt tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 80 és 25,1 m/m% vízmentes etanol.

### Mit tartalmaz az oldószeres injekciós üveg

Injekcióhoz való víz.

### Milyen a Docetaxel Teva Pharma külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Docetaxel Teva Pharma koncentrátum oldatos infúzióhoz egy tiszta, viszkózus, sárga vagy sárgásbarna oldat.

Minden doboz tartalmaz:

- 1 db 6 ml-es, átlátszó injekciós üveget lepattintható kupakkal, 0,72 ml koncentrátummal, és
- 1 db 6 ml-es, átlátszó injekciós üveget lepattintható kupakkal, 1,28 ml oldószerrel.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Hollandia

### Gyártó

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
PO Box 552  
2003 RN Haarlem  
Hollandia

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Táncsics Mihály út 82.  
2100 Gödöllő  
Magyarország

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
Sienkiewicza 25  
99-300 Kutno  
Lengyelország

Teva Czech Industries s.r.o  
Ostravská 29  
Č.p. 305  
747 70 Opava-Komárov  
Cseh Köztársaság

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +40 21 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {EÉÉÉ/HH}

**Egyéb információforrások**

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

## **HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ A DOCETAXEL TEVA PHARMA 20 mg KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ ÉS OLDÓSZERHEZ**

*Olvassa el az Útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a Docetaxel Teva Pharma premix oldatot vagy a Docetaxel Teva Pharma infúziós oldatot!*

### **1. GYÓGYSZERFORMA**

A Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz tiszta, viszkózus, sárga vagy sárgásbarna oldat, amely 27,73 mg/ml docetaxelt (vízmentes) tartalmaz, poliszorbát 80-ban oldva. A Docetaxel Teva Pharma-hoz tartozó oldószer injekcióhoz való víz.

### **2. CSOMAGOLÁS**

A Docetaxel Teva Pharma csomagolási egysége: egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg.

Minden doboz egy Docetaxel Teva Pharma injekciós üveget (20 mg) és egy hozzá tartozó oldószeres injekciós üveget tartalmaz.

A Docetaxel Teva Pharma injekciós üveg legfeljebb 25°C-on, fénytől védve tarolandó.

A dobozon, és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő után nem alkalmazható a Docetaxel Teva Pharma.

#### **2.1 Docetaxel 20 mg injekciós üveg**

- A Docetaxel 20 mg injekciós üveg egy 6 ml-es, átlátszó injekciós üveg brómbutil gumidugóval és lepattintható kupakkal ellátva.
- A Docetaxel 20 mg injekciós üveg 27,73 mg/ml-es koncentrációjú docetaxel oldatot tartalmaz poliszorbát 80-ban.
- Injekciós üvegenként 20 mg/0,72 ml 27,73 mg/ml koncentrációjú docetaxel oldatot tartalmaz poliszorbát 80-ban (töltettérfogat: 24,4 mg/0,88 ml). Ezt a töltettérfogatot a docetaxel fejlesztése során határozták meg annak a folyadékvesztésnek a kompenzálására, amely a premix elkészítése során (lásd 4 pont) a habzás, az üveg falára történő feltapadás és a „holt térfogat” miatt következik be. Ez a töltetmérés biztosítja, hogy a docetaxel injekciós üveghez járó oldószer teljes mennyiségével történő hígítás után, minimálisan kinyerhető 2 ml 10 mg/ml docetaxel tartalmú premix oldatot kapjunk, ami megfelel a feltüntetett 20 mg/injekciós üveg mennyiségnek.

#### **2.2 Oldószer a Docetaxel 20 mg injekciós üveghez**

- A Docetaxel Teva Pharma 20 mg injekciós üveghez tartozó oldószeres injekciós üveg egy 6 ml-es, átlátszó injekciós üveg brómbutil gumidugóval és lepattintható kupakkal ellátva.
- A Docetaxel Teva Pharma oldószere injekcióhoz való víz.
- Az oldószeres injekciós üveg 1,28 ml injekcióhoz való vizet tartalmaz (töltettérfogat 1,71 ml). Ezt a térfogatot a Docetaxel Teva Pharma 20 mg injekciós üveg töltettérfogata alapján határozták meg. Az oldószeres injekciós üveg teljes tartalmát a Docetaxel Teva Pharma 20 mg injekciós üvegének tartalmához adva 10 mg/ml docetaxelt tartalmazó premix oldatot kapunk.

### **3. AJÁNLÁSOK A BIZTONSÁGOS KEZELÉSHEZ**

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

Ha a Docetaxel Teva Pharma koncentrátum, premix oldat vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, azonnal és alaposan le kell mosni szappanos vízzel. Ha a Docetaxel Teva Pharma koncentrátum, premix oldat vagy infúziós oldat nyálkahártyákkal kerül érintkezésbe, azonnal és alaposan le kell mosni tiszta vízzel.

#### **4. ELŐKÉSZÍTÉS INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁSHOZ**

##### **4.1 A Docetaxel Teva Pharma premix oldat (10 mg docetaxel/ml) elkészítése**

- 4.1.1** Hűtőszekrényben történő tárolás esetén vegye ki a szükséges számú Docetaxel Teva Pharma dobozt és 5 percig hagyja állni szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on).
- 4.1.2** Egy tüvel ellátott fecskendő segítségével aseptikus körülmények között szívja ki a Docetaxel Teva Pharma-hoz tartozó oldószeres injekciós üveg teljes tartalmát.
- 4.1.3** Injektálja a fecskendő teljes tartalmát a megfelelő Docetaxel Teva Pharma injekciós üvegbe.
- 4.1.4** Távolítsa el a fecskendőt és a tűt, és forgassa a keveréket óvatos mozdulatokkal 45 másodpercig. Rázni nem szabad.
- 4.1.5** Hagyja állni a premixet tartalmazó injekciós üveget 5 percig szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on), majd győződjön meg arról, hogy az oldat homogén és tiszta (az oldat habzása 5 perc elteltével is normális a poliszorbát 80 jelenléte miatt).

A premix oldat 10 mg/ml docetaxelt tartalmaz és az oldatot azonnal fel kell használni az infúziós oldat elkészítéséhez. Mindamellett bizonyított, hogy a premix oldat kémiai és fizikai stabilitása +2°C és +8°C közötti hőmérsékleten vagy szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolva 8 órán keresztül megmarad.

##### **4.2 Az infúziós oldat elkészítése**

- 4.2.1** Lehetséges, hogy egynél több premix oldatot tartalmazó üveg szükséges a beteg kívánt adagjához. A betegnek szükséges, mg-ban kifejezett adag alapján szívja ki a megfelelő térfogatú 10 mg/ml docetaxelt tartalmazó premix oldatot a megfelelő számú premix injekciós üvegből tüvel felszerelt, kalibrált fecskendő segítségével. Például 140 mg-os docetaxel adaghoz 14 ml docetaxel premix oldatra lenne szükség.
- 4.2.2** Injektálja a szükséges mennyiségű premix oldatot egy 5%-os glükóz oldatos infúziót vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es nem PVC anyagú infúziós zsákba vagy palackba. Ha 200 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, használjon nagyobb térfogatú infúziót úgy, hogy az oldat docetaxel koncentrációja ne haladja meg a 0,74 mg/ml-t.
- 4.2.3** Keverje össze a folyadékot az infúziós zsákban illetve palackban.
- 4.2.4** A Docetaxel Teva Pharma infúziós oldatot 4 órán belül fel kell használni és aseptikus körülmények között kell beadni egyórás infúzió formájában szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on), a szokásos megvilágítási viszonyok mellett.
- 4.2.5** Mint minden parenterális oldatot, a Docetaxel Teva Pharma premix oldatot és infúziós oldatot is használat előtt vizuálisan ellenőrizni kell. A csapadékot tartalmazó oldatot ki kell önteni.

## 5. MEGSEMMISÍTÉS

Az oldáshoz és a beadáshoz felhasznált összes eszköz megsemmisítését a standard eljárásoknak megfelelően kell elvégezni. A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt



## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz docetaxel

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, kórházi gyógyszerészhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Docetaxel Teva Pharma és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Docetaxel Teva Pharma alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Docetaxel Teva Pharma-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Docetaxel Teva Pharma-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Docetaxel Teva Pharma és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A gyógyszer neve Docetaxel Teva Pharma. A docetaxelt a tiszafa leveléből állítják elő.  
A docetaxel a taxoidok csoportjába tartozó daganatellenes gyógyszer.

A Docetaxel Teva Pharma infúziót kezelőorvosa az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat, a tüdődaganat bizonyos formájának (nem-kissejtes tüdődaganat) és a prosztatadaganat kezelésére rendelte Önnek.

- Az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére a Docetaxel Teva Pharma önmagában alkalmazható.
- A tüdődaganat kezelésére a Docetaxel Teva Pharma önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztatadaganat kezelésére a Docetaxel Teva Pharma prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.

#### **2. Tudnivalók a Docetaxel Teva Pharma alkalmazása előtt**

##### **Ön nem kaphat Docetaxel Teva Pharma-t**

- ha allergiás (túlérzékeny) a docetaxelre vagy a Docetaxel Teva Pharma egyéb összetevőjére.
- ha a fehérvérsejtszáma túl alacsony.
- ha súlyos májkárosodásban szenved.

#### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Minden Docetaxel Teva Pharma-kezelés előtt vérvizsgálatokat fognak Önnél végezni, hogy ellenőrizzék, a Docetaxel Teva Pharma-kezeléshez szükséges számú vértessel 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 tüdő probléma (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 Teva Pharma infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazon) kell szednie a Docetaxel Teva Pharma infúzió egyes mellékhatásai, elsősorban az allergiás reakciók és a folyadékviszatartás (a kéz és a láb duzzanata, súlygyarapodás) lehető legkisebbre történő csökkentése érdekében.

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

### **Egyéb gyógyszerek és a Docetaxel Teva Pharma**

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

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Kérje kezelőorvosa tanácsát, mielőtt bármilyen gyógyszert rendelnek Önnek.

A Docetaxel Teva Pharma **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 Teva Pharma káros lehet a születendő gyermekre. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A Docetaxel Teva Pharma-kezelés ideje alatt **NEM** szabad szoptatnia.

Ha Ön férfi és Docetaxel Teva Pharma-kezelésben részesül, nem javasolt a kezelés ideje alatt és azt követően még 6 hónapig a gyermeknemzés, és javasolt tanácsot kérni a spermiumok kezelés előtti konzerválását illetően, mivel a docetaxel megváltoztathatja a férfi nemzőképességet.

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

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

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Docetaxel Teva Pharma-t?**

A Docetaxel Teva Pharma-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.

### **Szokásos adagolás**

Az adag az Ön testsúlyától és általános állapotától függ. Orvosa az Ön testfelülete (m<sup>2</sup>) alapján fogja meghatározni a szükséges adagot.

### **Az alkalmazás módja**

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

## Az alkalmazás gyakorisága

Háromhetente egyszer fog infúziót kapni.

Orvosa a vérvizsgálatai eredményétől, az Ön általános állapotától, illetve a Docetaxel Teva Pharma-kezelésre adott választól függően megváltoztathatja az adagolást vagy az infúziók gyakoriságát. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenés, a szájnyalkahártya kisebbedése, zsibbadás vagy bizsergés és tűszúrászerű érzés, láz fordul elő, és adja át neki a vérvizsgálati eredményét. Ilyen információ lehetővé teszi az orvos számára, hogy eldöntse szükséges-e az adag csökkentése. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát, vagy a kórházi gyógyszerészt.

## 4. Lehetséges mellékhatások

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

Kezelőorvosa ezeket meg fogja beszélni Önnel, és el fogja magyarázni Önnek a kezelés lehetséges kockázatát és előnyeit.

A kizárólag Docetaxel Teva Pharma-ra vonatkozó leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: a vörösvértestek vagy a fehérvérsejtek számának csökkenése, hajhullás, hányinger, hányás, sebek a szájnyalkahártyán, hasmenés és gyengeség.

A mellékhatások súlyossága fokozódhat, ha a Docetaxel Teva Pharma-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 Teva Pharma 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 nyirokrendszer nem megfelelő működéséből adódik
- légzési nehézség

- orrfolyás, a torok és az orr gyulladása, köhögés
- orrvérzés
- fekélyek a szájban
- gyomorpanaszok, beleértve a hányingert, a hányást, a hasmenést és a székrekedést
- hasi fájdalom
- emésztési zavar
- hajhullás. A kezelés befejezése után 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):**

- száj gombás fertőzése
- 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
- vérrögződés.

**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 fertőzések eredetű gyulladása)
- tüdőfibrozis (a tüdőben zajló hegesedés és tüdőszövet megvastagodás, mely légszomjjal jár)
- homályos látás, melyet a szemben lévő ideghártya duzzanata (cisztoid makula ödéma) okoz
- a vér sótartalmának (nátrium) csökkenése.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a Docetaxel Teva Pharma-t tárolni?

### A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A premix oldatot elkészítés után azonnal fel kell használni. A premix oldat kémiai és fizikai stabilitása mind 2°C és 8°C között, mind szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) 8 órán át megmarad.

Az infúziós oldatot szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) 4 órán belül fel kell használni.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgősséggé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Docetaxel Teva Pharma koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg

- A készítmény hatóanyaga a docetaxel. A koncentrátum 80 mg docetaxelt tartalmaz injekciós üvegenként. A koncentrátum 27,73 mg docetaxelt tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 80 és 25,1 m/m% vízmentes etanol.

### Mit tartalmaz az oldószeres injekciós üveg

Injekcióhoz való víz.

### Milyen a Docetaxel Teva Pharma külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Docetaxel Teva Pharma koncentrátum oldatos infúzióhoz egy tiszta, viszkózus, sárga vagy sárgásbarna oldat.

Minden doboz tartalmaz:

- 1 db 15 ml-es, átlátszó injekciós üveget lepattintható kupakkal, 2,88 ml koncentrátummal, és
- 1 db 15 ml-es, átlátszó injekciós üveget lepattintható kupakkal, 5,12 ml oldószerrel.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Hollandia

### Gyártó

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
PO Box 552  
2003 RN Haarlem  
Hollandia

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Táncsics Mihály út 82.  
2100 Gödöllő  
Magyarország

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
Sienkiewicza 25  
99-300 Kutno  
Lengyelország

Teva Czech Industries s.r.o  
Ostravská 29  
Č.p. 305  
747 70 Opava-Komárov  
Cseh Köztársaság

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +40 21 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {EÉÉÉ/HH}**

**Egyéb információforrások**

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

## **HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ A DOCETAXEL TEVA PHARMA 80 mg KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ ÉS OLDÓSZERHEZ**

*Olvassa el az Útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a Docetaxel Teva Pharma premix oldatot vagy a Docetaxel Teva Pharma infúziós oldatot!*

### **1. GYÓGYSZERFORMA**

A Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz tiszta, viszkózus, sárga vagy sárgásbarna oldat, amely 27,73 mg/ml docetaxelt (vízmentes) tartalmaz, poliszorbát 80-ban oldva. A Docetaxel Teva Pharma-hoz tartozó oldószer injekcióhoz való víz.

### **2. CSOMAGOLÁS**

A Docetaxel Teva Pharma csomagolási egysége: egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg.

Minden doboz egy Docetaxel Teva Pharma injekciós üveget (80 mg) és egy hozzá tartozó oldószeres injekciós üveget tartalmaz.

A Docetaxel Teva Pharma injekciós üveg legfeljebb 25°C-on, fénytől védve tarolandó.

A dobozon, és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő után nem alkalmazható a Docetaxel Teva Pharma.

#### **2.1 Docetaxel 80 mg injekciós üveg**

- A Docetaxel 80 mg injekciós üveg egy 15 ml-es, átlátszó injekciós üveg brómbutil gumidugóval és lepattintható kupakkal ellátva.
- A Docetaxel 80 mg injekciós üveg 27,73 mg/ml-es koncentrációjú docetaxel oldatot tartalmaz poliszorbát 80-ban.
- Injekciós üvegenként 80 mg/2,88 ml 27,73 mg/ml koncentrációjú docetaxel oldatot tartalmaz poliszorbát 80-ban (töltettérfogat: 94,4 mg/3,40 ml). Ezt a töltettérfogatot a docetaxel fejlesztése során határozták meg annak a folyadékvesztésnek a kompenzálására, amely a premix elkészítése során (lásd 4 pont) a habzás, az üveg falára történő feltapadás és a „holt térfogat” miatt következik be. Ez a töltetmérés biztosítja, hogy a docetaxel injekciós üveghez járó oldószer teljes mennyiségével történő hígítás után, minimálisan kinyerhető 8 ml 10 mg/ml docetaxel tartalmú premix oldatot kapjunk, ami megfelel a feltüntetett 80 mg/injekciós üveg mennyiségnek.

#### **2.2 Oldószer a Docetaxel 80 mg injekciós üveghez**

- A Docetaxel Teva Pharma 80 mg injekciós üveghez tartozó oldószeres injekciós üveg egy 15 ml-es, átlátszó injekciós üveg brómbutil gumidugóval és lepattintható kupakkal ellátva.
- A Docetaxel Teva Pharma oldószere injekcióhoz való víz.
- Az oldószeres injekciós üveg 5,12 ml injekcióhoz való vizet tartalmaz (töltettérfogat 6,29 ml). Ezt a térfogatot a Docetaxel Teva Pharma 80 mg injekciós üveg töltettérfogata alapján határozták meg. Az oldószeres injekciós üveg teljes tartalmát a Docetaxel Teva Pharma 80 mg injekciós üvegének tartalmához adva 10 mg/ml docetaxelt tartalmazó premix oldatot kapunk.

### **3. AJÁNLÁSOK A BIZTONSÁGOS KEZELÉSHEZ**

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



Ha a Docetaxel Teva Pharma koncentrátum, premix oldat vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, azonnal és alaposan le kell mosni szappanos vízzel. Ha a Docetaxel Teva Pharma koncentrátum, premix oldat vagy infúziós oldat nyálkahártyákkal kerül érintkezésbe, azonnal és alaposan le kell mosni tiszta vízzel.

#### **4. ELŐKÉSZÍTÉS INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁSHOZ**

##### **4.1 A Docetaxel Teva Pharma premix oldat (10 mg docetaxel/ml) elkészítése**

- 4.1.1** Hűtőszekrényben történő tárolás esetén vegye ki a szükséges számú Docetaxel Teva Pharma dobozt és 5 percig hagyja állni szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on).
- 4.1.2** Egy tüvel ellátott fecskendő segítségével aseptikus körülmények között szívja ki a Docetaxel Teva Pharma-hoz tartozó oldószeres injekciós üveg teljes tartalmát.
- 4.1.3** Injektálja a fecskendő teljes tartalmát a megfelelő Docetaxel Teva Pharma injekciós üvegbe.
- 4.1.4** Távolítsa el a fecskendőt és a tűt, és forgassa a keveréket óvatos mozdulatokkal 45 másodpercig. Rázni nem szabad.
- 4.1.5** Hagyja állni a premixet tartalmazó injekciós üveget 5 percig szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on), majd győződjön meg arról, hogy az oldat homogén és tiszta (az oldat habzása 5 perc elteltével is normális a poliszorbát 80 jelenléte miatt).

A premix oldat 10 mg/ml docetaxelt tartalmaz és az oldatot azonnal fel kell használni az infúziós oldat elkészítéséhez. Mindamellett bizonyított, hogy a premix oldat kémiai és fizikai stabilitása +2°C és +8°C közötti hőmérsékleten vagy szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolva 8 órán keresztül megmarad.

##### **4.2 Az infúziós oldat elkészítése**

- 4.2.1** Lehetséges, hogy egynél több premix oldatot tartalmazó üveg szükséges a beteg kívánt adagjához. A betegnek szükséges, mg-ban kifejezett adag alapján szívja ki a megfelelő térfogatú 10 mg/ml docetaxelt tartalmazó premix oldatot a megfelelő számú premix injekciós üvegből tüvel felszerelt, kalibrált fecskendő segítségével. Például 140 mg-os docetaxel adaghoz 14 ml docetaxel premix oldatra lenne szükség.
- 4.2.2** Injektálja a szükséges mennyiségű premix oldatot egy 5%-os glükóz oldatos infúziót vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es nem PVC anyagú infúziós zsákba vagy palackba. Ha 200 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, használjon nagyobb térfogatú infúziót úgy, hogy az oldat docetaxel koncentrációja ne haladja meg a 0,74 mg/ml-t.
- 4.2.3** Keverje össze a folyadékot az infúziós zsákban illetve palackban.
- 4.2.4** A Docetaxel Teva Pharma infúziós oldatot 4 órán belül fel kell használni és aseptikus körülmények között kell beadni egyórás infúzió formájában szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on), a szokásos megvilágítási viszonyok mellett.
- 4.2.5** Mint minden parenterális oldatot, a Docetaxel Teva Pharma premix oldatot és infúziós oldatot is használat előtt vizuálisan ellenőrizni kell. A csapadékot tartalmazó oldatot ki kell önteni.

## 5. MEGSEMMISÍTÉS

Az oldáshoz és a beadáshoz felhasznált összes eszköz megsemmisítését a standard eljárásoknak megfelelően kell elvégezni. A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt