

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz trihidrát formájában.

20 mg docetaxel 1 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A koncentrátum egy halványsárga vagy barnás-sárga színű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőcarcinoma

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

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

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

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

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

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

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

Nem kissejtes tüdőrák

DOCETAXEL ZENTIVA előzetes kemoterápiás kezelésre nem reagáló, lokálisan előrehaladott vagy

metasztatikus nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére javallt.

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

Prosztatacarcinoma

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

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

Gyomor adenocarcinoma

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

Fej- és nyaki carcinoma

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás:

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

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

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

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

A docetaxelt egy órás infúzióban kell beadni három hetente.

Emlőcarcinoma

Az operábilis, nyirokcsomó-pozitív és nyirokcsomó-negatív emlőcarcinoma adjuváns kezelése esetén a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m², amit 1 órával az 50 mg/m² adagban alkalmazott doxorubicin és az 500 mg/m² adagban alkalmazott ciklofoszfamid adását követően, 3 hetenként, 6 cikluson keresztül kell alkalmazni (TAC protokoll) (lásd még az „Adag módosítása kezelés közben” fejezetet).

A lokálisan előrehaladott vagy metastztatikus emlőcarcinomában szenvedő beteg kezelésére a docetaxel ajánlott adagja monoterápiában 100 mg/m². Elsővonalbeli kezelésben a kombinációs terápia ajánlott adagja 75 mg/m² docetaxel és 50 mg/m² doxorubicin.

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

Kapecitabinnal kombinációban a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² 3 hetenként és 1250 mg/m² kapecitabin, naponta kétszer (étkezés után 30 percen belül) 2 héten át, amit 1-hetes szünet követ. A kapecitabin dózisának testfelszínnek megfelelő kiszámítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.

Nem kissejtes tüdőrák

Nem kissejtes tüdőrák elsővonalbeli kezelésére a kombinációs terápia ajánlott adagja 75 mg/m² docetaxel, amelyet közvetlenül 75 mg/m² ciszplatin követ 30-60 perces infúzióban. Egy előzetes sikertelen, platinaalapú kemoterápiás kezelést követően a docetaxel monoterápia ajánlott adagja 75 mg/m².

Prostatacarcinoma

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prostatacarcinoma

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

Metasztatikus, hormonszenzitív prostatacarcinoma

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

Gyomor adenocarcinoma

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

Fej-nyaki carcinoma

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

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)
Az inoperábilis, lokálisan előrehaladott fej és nyaki squamosus sejtes carcinoma („squamous cell carcinoma of the head neck” – SCCHN) indukciós kezelésében a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² egyórás infúzióban, melyet 75 mg/m² ciszplatin egyórás infúziója követ az első kezelési napon, majd 5-fluorouracil 750 mg/m²/nap folyamatos infúziója következik 5 napon keresztül. Ez a kezelési séma 4 cikluson keresztül háromhetente ismétlődő. A kemoterápiás kezelést követően a betegeknek sugárkezelésben kell részesülniük.
- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)
A lokálisan előrehaladott (technikailag nem reszekábilis, sebészetileg kis valószínűséggel gyógyítható és szervmegőrző célú) fej- és nyaki squamosus sejtes carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek indukciós kezelésében, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² egyórás intravénás infúzióban az első napon, melyet 100 mg/m² ciszplatin 30 perces – háromórás intravénás infúziója követ, végül naponta 1000 mg/m² 5-fluorouracil követi, folyamatos infúzióban az 1.-től a 4. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismétlik, 3 kezelési cikluson keresztül. A kemoterápiát követően, a betegeket sugárkezeléssel kombinált kemoterápiában kell részesíteni.

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

előírást.

Az adag módosítása kezelés közben

Általánosságban

A docetaxelt akkor lehet alkalmazni, amikor a neutrophil granulocyták száma legalább 1500 sejt/mm³. Azoknál a betegeknél, akiknél a docetaxel-kezelés alatt lázas neutropenia, több mint egy hétig 500 sejt/mm³ alatti neutrophil granulocytaszám, súlyos vagy kumulatív bőrelváltozás, illetve súlyos perifériás neuropathia jelentkezik, a docetaxel adagját 100 mg/m²-ről 75 mg/m²-re és/vagy 75 mg/m²-ről 60 mg/m²-re kell csökkenteni. Amennyiben 60 mg/m² dózis mellett továbbra is fennállnak ezek a reakciók, akkor abba kell hagyni a kezelést.

Az emlőcarcinoma adjuváns kezelése

Meg kell fontolni a G-CSF primer profilaktikus alkalmazását azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinoma miatti docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid (TAC) adjuváns kezelésben részesülnek. Azoknál a betegeknél, akiknél lázas neutropenia és/vagy neutropeniás fertőzés alakul ki, a docetaxel dózisát az összes soron következő ciklusban 60 mg/m²-re kell csökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 3-as vagy 4-es fokozatú stomatitisben szenvedő betegek adagját 60 mg/m²-re kell csökkenteni.

Ciszplatinnal kombinációban:

Azoknál a betegeknél, akik kezdetben 75 mg/m² docetaxelt kaptak ciszplatinnal kombinációban és akiknek a minimális thrombocytaszám 25 000 sejt/mm³ alá süllyedt a korábbi kezelés során, illetve akiknél lázas neutropenia vagy egyéb súlyos, nem hematológiai toxicitás lép fel, a docetaxel adagját a következő ciklus során 65 mg/m²-re kell csökkenteni. A ciszplatin dózisának módosítására vonatkozóan lásd a megfelelő alkalmazási előírást.

Kapecitabin kombináció esetén

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

A trasztuzumab adagjának módosításával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

Ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban

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

Amennyiben egymást követő szövődmenyes neutropeniás események fordulnak elő, a docetaxel adagját 60-ról 45 mg/m²-re kell csökkenteni. 4-es fokozatú thrombocytopenia esetén a docetaxel adagját 75-ről 60 mg/m²-re kell csökkenteni. Amíg a neutrophil fehérvérsejtek száma nem emelkedik újra 1500 sejt/mm³ fölé és a vérlemezkék száma nem emelkedik újra 100 000 sejt/mm³ fölé, a betegeket nem szabad újabb docetaxel kezelési ciklusoknak kitenni. Amennyiben ezek a toxicitások továbbra is fennállnak, a kezelést meg kell szakítani.

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

Toxicitás	Adag beállítás
3-as fokozatú hasmenés	Első esemény: 20%-kal csökkentse az 5-FU adagját Második esemény: ekkor 20%-kal csökkentse a docetaxel adagját.
4-es fokozatú	Első esemény: 20%-kal csökkentse a docetaxel és az 5-FU

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

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

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

Különleges betegcsoportok:

Májkárosodásban szenvedő betegek

A 100 mg/m² docetaxel monoterápia során nyert farmakokinetikai adatok alapján azoknál a betegeknél, akiknél két esetben a transzamináz (SGPT (ALAT) és/vagy SGOT (ASAT)) szintje a normálérték felső határának a 1,5-szerese fölé emelkedett, és az alkalikus foszfatázszint pedig 2,5-szer magasabb a normálérték felső határánál, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² (lásd 4.4 és 5.2 pont). Azon betegek számára, akiknek a szérumbilirubinszintje meghaladja a normálérték felső határát, és/vagy az ALAT- és ASAT-szint 3,5-szer, az alkalikus foszfatáz szint 6-szor nagyobb a normálérték felső határánál, nem javasolt az adag csökkentése – esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

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

Gyermekek és serdülők

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

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

Idősek

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

Az alkalmazás módja

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

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni

túlérzékenység.

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

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

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

Hematológia

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

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

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

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

Gastrointestinalis reakciók

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

Túlérzékenységi reakciók

A betegeket – különösen az első és a második infúzió alatt – a túlérzékenységi reakciók miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani. A docetaxel infúzió megkezdése után néhány percen belül túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, ezért a vérnyomásesés és a hörgőgörcs kezelésére szolgáló felszerelésnek elérhetőnek kell lennie. Túlérzékenységi reakciók bekövetkezésekor a kisebb

elváltozások, mint a kipirulás vagy a helyi bőrreakciók, nem igénylik a kezelés megszakítását. A súlyos reakciók azonban – amilyen a súlyos vérnyomásesés, a hörgőgörcs vagy a generalizált kiütés, illetve erythema – azonnal szükségessé teszik a docetaxel-kezelés abbahagyását és a megfelelő kezelés alkalmazását. Azok a betegek, akikben súlyos túlérzékenységi reakció alakult ki, nem kaphatnak ismételt docetaxel kezelést. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban paklitaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakció alakult ki, nagyobb a kockázata a docetaxel-kezelés során kialakuló túlérzékenységek, beleértve a súlyos túlérzékenységi reakciókat is. Ezeket a betegeket gondosan ellenőrizni kell a docetaxel-kezelés kezdeti időszakában.

Bőrreakciók

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

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

Folyadékretenció

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

Légzőrendszeri zavarok

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

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

Májkárosodásban szenvedő betegek

Azokban a 100 mg/m² docetaxel monoterápiában részesülő betegeknél, akiknél a szérumszintenzim (SGPT (ALAT) és/vagy SGOT (ASAT)) szintek magasabbak, mint a normálérték felső határának 1,5-szerese, az alkalikus foszfatázszint pedig meghaladja a normál érték felső határának 2,5-szeresét, fokozott a súlyos mellékhatások, mint a fatális toxicitás, ezen belül a végzetessé váló szepszis és gastrointestinalis vérzés, továbbá a lázas neutropenia, fertőzések, thrombocytopenia, stomatitis és asthenia kialakulásának a kockázata. Ezért azoknál a betegeknél, akiknél a májfunkciós próbák emelkedett értékeket mutattak, a javasolt docetaxel adag 75 mg/m² és meg kell határozni a májfunkciós próbák értékeit az induláskor és minden egyes kezelési ciklus előtt (lásd 4.2 pont.) Azon betegek számára, akiknél a szérumbilirubinszint meghaladja a normálérték felső határát, és/vagy az SGPT (ALAT) és SGOT (ASAT) értéke nagyobb a normálérték felső határának 3,5-szeresénél, és az alkalikus foszfatázszint a normálérték felső határának 6-szorosa fölé emelkedik, nem javasolható az adag csökkentése – esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

A gyomor adenocarcinómában szenvedő betegek kombinált ciszplatin és 5-fluorouracil kezelésénél a döntő klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél az SGPT (ALAT) és/vagy az SGOT (ASAT) szintje a normálérték felső határának 1,5-szeresénél nagyobb volt, összefüggésben a normálértéknél felső határának 2,5-szeresénél magasabb alkalikus foszfatáz szinttel és a normálérték

felső határát meghaladó bilirubinszinttel. Ezeknél a betegeknél nem javasolható az adag csökkentése, esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek

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

Idegrendszer

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

Kardiotoxicitás

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

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

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

Előzetes kardiológiai vizsgálat javasolt.

Szembetegségek

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

Második elsődleges rosszindulatú daganatok

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

Egyéb

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

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

Az emlőcarcinoma adjuváns kezelésével kapcsolatos további figyelmeztetések

Szövődményes neutropenia

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

Gyomor-bélrendszeri szövődmények

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

Pangásos szívelégtelenség

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

4 vagy több pozitív nyirokcsomó

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

Idősek

Óvatosság szükséges emlőcarcinoma adjuváns kezelésekor

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

Óvatosság kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma adjuváns kezelésekor

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

Óvatosság hormonszenzitív prosztatacarcinoma kezelésekor

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

Óvatosság gyomor adenocarcinoma kezelésekor

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

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

TCF-vel kezelt időseket szigorúan ellenőrizni kell.

Segédanyagok

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

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmatlan.

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

Figyelembe kell venni a központi idegrendszerre gyakorolt lehetséges hatásokat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

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

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

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

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

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

Szoptatás

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

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

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A kezelés ideje alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

- 1312 beteg 100 mg/m², 121 beteg pedig 75 mg/m² docetaxelt kapott monoterápiában.
- 258, doxorubicinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 406, ciszplatinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 92, trasztuzumabbal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 255, kapecitabinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 332 (TAX327), prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 1276 (744 a TAX 316 vizsgálatban és 532 a GEICAM 9805 vizsgálatban), doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 300, gyomor adenocarcinómában szenvedő (III. fázisú vizsgálatban 221 beteg és II. fázisú vizsgálatban 79 beteg) ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 174 és 251, fej- és nyaki carcinómában szenvedő, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 545 (STAMPEDE vizsgálat), prednizonnal vagy prednizolonnal, és ADT-vel kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.

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

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

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

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

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

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

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

Az alábbi nemkívánatos gyógyszerhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

Immunrendszeri betegségek és tünetek

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

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

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

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

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

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában DOCETAXEL ZENTIVA 100 mg/m² monoterápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: vérzéses epizódok 3/4 fokozatú thrombocytopeniával

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem kissejtes tüdőcarcinomában DOCETAXEL ZENTIVA 75 mg/m² monoterápia esetén

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

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában doxorubicinnel kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzés (G3/4: 7,8%)		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 91,7%); Anaemia (G3/4: 9,4%); Lázás neutropenia; Thrombocytopenia (G4: 0,8%)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 1,2%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Anorexia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 0,4%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség; Arrhythmia (nem súlyos)	
Érbetegségek és tünetek			Hypotonia

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

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

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

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

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

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 51,5%); Lázás neutropenia (beleértve a lázas neutropeniát antibiotikum alkalmazásával) vagy neutropeniás szepszist	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Paresthesia; fejfájás; ízérzés zavara; Hypoaesthesia	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés; kötőhártyagyulladás	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek	Lymphoedema	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Epistaxis; pharyngolanryngealis fájdalom; nasopharyngitis; dyspnoe; köhögés; rhinorrhoea	

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

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinómában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

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

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

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

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

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinomában prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált 75 mg/m² dózissú DOCETAXEL ZENTIVA-terápián

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (G3/4: 3,3%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 32%); Anaemia (G3/4: 4,9%)	Thrombocytopenia (G3/4: 0,6%); Lázás neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%); Ízérzés zavara (G3/4: 0%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés (G3/4: 0,6%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Csökkent baltamra funkció (G3/4: 0,3%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspnoe (G3/4: 0,6%); Köhögés (G3/4: 0%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 2,4%); Hasmenés (G3/4: 1,2%); Stomatitis/pharyngitis (G3/4: 0,9%); Hányás (G3/4: 1,2%)	

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

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

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

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

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

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

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

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

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

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

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

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

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

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

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

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

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

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

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

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

Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma

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

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

Neutropeniás szövődmények

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

Neutropeniás szövődmények TAC-kezelésben részesült betegeknél primer C-CSF profilaxissal és

anélkül (GEICAM 9805)

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

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

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

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

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

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

alkalmaztak, és a betegek 15,6%-ánál, illetve 12,9%-ánál fordult elő profilaktikus G-CSF-kezelés nélkül (lásd 4.2 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása fej és nyaki carcinomában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m²-es dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

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

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

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

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

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

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

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

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Csontvelősuppresszió és más hematológiai mellékhatásokat jelentettek. Gyakran szepszissel vagy több szervi elégtelenséggel összefüggésben fellépő disszeminált intravaszkuláris koagulációt (DIC) jelentettek.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Beszámoltak anaphylaxiás sokk egyes, néha fatális kimenetelű eseteiről. Docetaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakciókról számoltak be (gyakorisága nem ismert) olyan betegek esetén, akiknek korábban paklitaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakcióik voltak.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

Szembetegségek és szemészeti tünetek

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

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Beszámoltak ototoxicitás, halláscsökkenés és/vagy halláscsökkenés ritka eseteiről.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

Érbetegségek és tünetek

Ritkán vénás tromboembóliás esetek előfordulásáról számoltak be.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

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

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

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

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

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

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

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A korábban besugárzott területeken ritkán jelentkezhet postirradiációs elváltozás.

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

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

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

4.9 Túlادagolás

Néhány esetben beszámoltak 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 mikrotubulusokká történő felépülését, és gátolja a mikrotubulin szétválását, mely a szabad tubulin mennyiségének jelentős csökkenéséhez vezet. A docetaxel mikrotubulusokhoz való kötődése nem befolyásolja a protofilamentumok számát.

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

Farmakodinámiás hatások

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Emlőcarcinoma

DOCETAXEL ZENTIVA doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinációban: adjuváns terápia

Operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinomás betegek (TAX 316)

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a docetaxel adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinomában és KPS (Karnofsky Performance Scale Index) $\geq 80\%$ esetén 18-70 év közötti betegeknél. A pozitív nyirokcsomók száma (1-3, 4+) alapján történő besorolást követően 1491 beteget randomizáltak. Az egyik csoport 50 mg/m² doxorubicin és 500 mg/m² ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m² docetaxelt (TAC csoport), míg a másik csoport 50 mg/m² doxorubicin adását követően 500 mg/m² fluorouracilt és 500 mg/m² ciklofoszfamidot kapott (FAC csoport). Mindkét kezelés háromhetente egy alkalommal történt 6 cikluson keresztül. A docetaxel egyórás infúzióban, a többi gyógyszer intravénás bolusban került beadásra az első napon. A G-CSF szekunder profilaxisként került alkalmazásra azon betegeknél, akiknél szövődményes neutropenia (lázás neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy infekció) lépett fel. A TAC vizsgálati csoportba került betegek antibiotikum profilaxisként napi kétszer 500 mg ciprofloxacint kaptak szájon át, 10 napon át minden ciklus 5. napjától kezdődően vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén és/vagy progeszteron receptor-pozitív betegek mindkét vizsgálati csoportban napi 20 mg tamoxifént kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 69%-ánál, ill. a FAC-kezelést kapók 72%-ánál a helyi irányelveknek megfelelően adjuváns sugárkezelést írtak elő a részvevő intézményekben. Két interim és egy végső elemzést végeztek. Az első interim elemzést 3 évvel azutánra tervezték, hogy a betegek fele beválasztása került. A második interim elemzést 400 DFS esemény regisztrálása után végezték, mely 55 hónapos követésnek felel meg. A végső elemzésre azután került sor, miután minden beteg elérte a 10 éves követési periódust (kivéve akiknél DFS eseményt jelentettek vagy idő előtt elveszték az utánkövetési időszak során). Az elsődleges hatásossági végpont a betegségmentes túlélés (DFS), míg a másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt.

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

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

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

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

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

kapcsolatos összefüggésére utal a FAC-kezeléssel összehasonlítva

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

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a DOCETAXEL ZENTIVA adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinómában olyan betegek esetén, akik alkalmasak a kemoterápiára. Ezerhatvan, olyan beteget randomizáltak 50 mg/m² doxorubicin és 500 mg/m² ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m² DOCETAXEL ZENTIVA I (539 beteg a TAC-karon) vagy 50 mg/m² doxorubicin adását követően 500 mg/m² fluorouracil és 500 mg/m² ciklofoszfamid (521 beteg a FAC-karon) adjuváns terápiájaként történő adására, akik operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinómában szenvednek, és akiknél az 1998-as St. Gallen kritériumok szerint (tumor méret > 2 cm és/vagy negatív ER és PR és/vagy magas szövettani/nuclear grade (grade 2-3) és/vagy <35 év) magas a relapszus kockázata. Mindkét kezelés háromhetente egy alkalommal történt, 6 cikluson keresztül. A DOCETAXEL ZENTIVA egyórás infúzióban, a többi gyógyszer intravénás bolusban került beadásra az első napon, háromhetente. Primer profilaxisként G-CSF-kezelést rendeltek el a TAC-karon, miután 230 beteget randomizáltak. A 4-es fokozatú neutropenia, a lázas neutropenia és a neutropeniás fertőzés incidenciája csökkent azoknál a betegeknél, akik primer G-CSF profilaxisban részesültek (lásd 4.8 pont). A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén- és/vagy progeszteron-receptor pozitív tumoros betegek mindkét vizsgálati karon napi 20 mg tamoxifént kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 57,3%-ánál, ill. a FAC-kezelésben részesülők 51,2%-ánál a részvevő intézmények helyi irányelveinek megfelelően adjuváns sugárkezelést alkalmaztak.

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

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

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

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

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

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

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

Beteg alcsoportok	Betegek száma a TAC-csoportban	Betegségmentes túlélés	
		Relatív hazard*	95%-os CI
Összesen	539	0,68	0,49-0,93
Életkor szerinti 1-es kategória			
<50 év	260	0,67	0,43-1,05
≥50 év	279	0,67	0,43-1,05
Életkor szerinti 2-es kategória			
<35 év	42	0,31	0,11-0,89
≥35 év	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreceptor státusz			
Negatív	195	0,7	0,45-1,1
Pozitív	344	0,62	0,4-0,97
Tumor mérete			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Szöveti grade			
Grade 1 (ide tartozik a meg nem határozott grade is)	64	0,79	0,24-2,6
Grade 2	216	0,77	0,46-1,3
Grade 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopauza státusza			
Premenopauza	285	0,64	0,40-1
Postmenopauza	254	0,72	0,47-1,12

*az 1-nél kisebb relatív hazard (TAC/FAC) a TAC-kezelés hosszabb betegségmentes túléléssel kapcsolatos összefüggésére utal a FAC-kezeléssel összehasonlítva.

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin és ciklofoszfamid

CI = konfidencia intervallum, ER = ösztrogén-receptor

PR = progeszteron-receptor

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

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

faktorrall.

DOCETAXEL ZENTIVA monoterápia

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkilálószerre nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő beteget vizsgáltak, akik az ajánlott, 100 mg/m² docetaxelt kapták három hetente egyszer.

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

Antraciklinre nem reagáló betegeknél a docetaxelt mitomicin-C és vinblasztin kombinációjával hasonlították össze (12 mg/m² hat hetente és 6 mg/m² három hetente). A docetaxel hatására nőtt a válaszarány (33% szemben 12%, $p < 0,0001$), és a progresszióig eltelt idő (11 hétről 19 hétre, $p = 0,0004$), valamint az teljes túlélés (9 hónapról 11 hónapra, $p = 0,01$).

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

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

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

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

DOCETAXEL ZENTIVA doxorubicinnal kombinációban

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

- A progresszióig eltelt idő szignifikánsan hosszabb volt az AT-, mint az AC-karon, $p = 0,0138$. A progresszióig eltelt medián idő 37,3 hét volt az AT-karon (95% CI: 33,4-42,1), és 31,9 hét az AC-karon (95% CI: 27,4-36,0).
- Az átlagos válaszarány szignifikánsan magasabb volt az AT-karon, mint az AC-karon, $p = 0,009$. Az átlagos válaszarány 59,3% volt az AT-karon (95% CI: 52,8 - 65,9), és 46,5% az AC-karon (95% CI: 39,8-53,2).

Ebben a vizsgálatban az AT-karon súlyos neutropenia (90,0% vs. 68,6%), lázas neutropenia (33,3% vs. 10%), fertőzés (8% vs. 2,4%), hasmenés (7,5% vs. 1,4%), gyengeség (8,5% vs. 2,4%) és fájdalom (2,8% vs. 0%) incidenciája nagyobb volt, mint az AC-karon. Másrésről, az AC-karon a súlyos anaemia incidenciája nagyobb volt (15,8% vs. 8,5%), mint az AT-karon, és a súlyos kardiális toxicitás incidenciája is nagyobb volt: pangásos szívelégtelenség (3,8% vs. 2,8%), bal kamra ejekciós frakció

(LVEF) 20%-nál nagyobb abszolút csökkenése (13,1% vs. 6,1%), LVEF 30%-nál nagyobb abszolút csökkenése (6,2% vs. 1,1%). Toxikus halálest az AT-karon egy betegnél (pangásos szívelégtelenség), az AC-karon 4 betegnél történt (1 betegnél szepszis sokk miatt, 3 betegnél pangásos szívelégtelenség miatt).

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

DOCETAXEL ZENTIVA trastuzumabbal kombinációban

A docetaxel trastuzumabbal kombinációban történő alkalmazását olyan metasztatikus emlőcarcinomás betegeknél vizsgálták, akiknél a daganat HER2 overexpressziót mutatott, és akik előzetesen még nem részesültek metasztatikus betegség elleni kemoterápiás kezelésben. 186 beteg randomizálása történt trastuzumabbal vagy anélkül adott docetaxel (100 mg/m²) kezelésre; a betegek 60%-a részesült előzetes antraciklin alapú adjuváns kemoterápiában. A trastuzumab docetaxellel együtt történő alkalmazása attól függetlenül hatékony volt, hogy a betegek előzetesen kaptak-e adjuváns antraciklint vagy nem. A HER2 pozitivitás meghatározására alkalmazott elsődleges módszer ebben a kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatban az immunhisztokémia volt (IHC). A betegek kisebb részében fluoreszcensz in-situ hibridizációt végeztek (FISH). A vizsgálatban a betegek 87%-a bizonyult az IHC alapján 3+ betegségben szenvedőnek és a beválasztott betegek 95%-a volt IHC 3+ és/vagy FISH pozitív. A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összesítve:

Paraméter	docetaxel és trastuzumab ¹ n = 92	docetaxel ¹ n = 94
Válaszarány (95%-os CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
A reagálás középideje (hónap) (95%-os CI)	11,4 (9,2-13,0)	5,1 (4,4-6,2)
A progresszióig eltelt medián idő (hónap) (95%-os CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
A túlélés medián ideje (hónap) (95%-os CI)	30,5 ² (26,8-nm)	22,1 ² (17,6-28,9)

“nm”: nem megbecsülhető vagy még nem érték el

¹teljes analízis csoport (intent-to-treat, kezelendő)

²A túlélés becsült medián ideje

DOCETAXEL ZENTIVA kapecitabinnal kombinációban

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

Nem kissejtes tüdőrák

Előzetes kemoterápiás kezelésben részesült betegek, sugárterápiával vagy anélkül

A III. fázisú vizsgálatokban az előzetesen már kezelt betegeknel a progresszióig eltelt idő (12,3 hét vs. 7 hét) és a teljes túlélés jelentősen hosszabb volt a 75 mg/m² dózisban adott docetaxel esetén a legjobb szupportív kezeléssel összehasonlítva. Az 1 éves túlélési arány szignifikánsan hosszabb volt a docetaxel-karon (40%), mint a legjobb szupportív kezelésnél (16%). A legjobb szupportív kezeléssel összehasonlítva a 75 mg/m² dózisban adott docetaxel esetén kevesebb volt a morfin használat ($p < 0,01$), a nem opioid analgetikumok használat ($p < 0,01$), az egyéb, a betegséggel összefüggő gyógyszerkészítmények használat ($p = 0,06$), valamint a sugárterápia ($p < 0,01$). Az általános válaszarány 6,8% volt az értékelhető betegeknel, a válasz átlagos időtartama 26,1 hét volt.

DOCETAXEL ZENTIVA platina származékokkal kombinációban előzetes kemoterápiában nem részesült betegeknel

Egy III. fázisú vizsgálatban 1218 olyan IIIB vagy IV stádiumú nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő beteget vizsgáltak 70%-os, vagy annál nagyobb KPS-el, akik előzőleg nem kaptak kemoterápiás kezelést. A betegeket a következő csoportokba randomizálták: docetaxel (T) 75 mg/m² egyórás infúzióban, amit közvetlenül 75 mg/m² dózisú ciszplatinnal (Cis) követ 30-60 perces infúzióban háromhetenként; docetaxel (T) 75 mg/m² egyórás infúzióban karboplatinval kombinációban (AUC 6 mg/ml×min) 30-60 perces infúzióban három hetente (TCis), illetve vinorelbin (V) 25 mg/m² 6-10 perces infúzióban az 1., 8., 15. és 22. napon a ciklus első napján adott 100 mg/m² ciszplatinnal kombinációban 4 hetenként (VCis).

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

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

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

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

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

Prostatacarcinoma

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prostatacarcinoma

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

multicentrikus III. fázisú vizsgálatban (TAX 327) értékelték. Az 1006 betegből azokat, akiknél a KPS $\geq$ 60, a következő terápiás csoportokba randomizálták:

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

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

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

:

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

[†]Réteges log rang-próba

*Statisztikai szignifikancia küszöb=0,0175

**PSA: Prostatata specifikus antigén

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

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

Metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinoma

STAMPEDE vizsgálat

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

Összesen 1776 férfit soroltak be az alábbi kezelési karokra:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CHAARTED vizsgálat

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

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

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

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

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

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

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

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

Válaszarány változói: Fisher-féle egzakt próba

* p-érték leíró céllal.

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

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

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

Gyomor adenocarcinoma

Egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált vizsgálatot végeztek, hogy értékeljék a docetaxel biztonságosságát és a hatásosságát, metasztatikus gyomor adenocarcinómában – beleértve a gastroesophagealis junkció adenocarcinómáját – szenvedő betegek kezelésénél, akik korábban a metasztatikus betegségre kemoterápiás kezelésben nem részesültek. 445 beteget kezeltek összesen, akiknél a KPS >70 volt. A kezelés ciszplatinnal (C) (75 mg/m² az első napon) és 5-fluorouracillal (F) (750 mg/m² naponta 5 napig) kombinált docetaxellel (T) (75 mg/m² az első napon) történt, vagy ciszplatinnal 100 mg/m² az első napon) és 5-fluorouracillal (1000 mg/m² naponta 5 napig). A kezelési ciklus időtartama 3 hét volt a TCF-karon és 4 hét a CF-karon. A TCF-karon az alkalmazott kezelési ciklusok medián száma betegenként 6 volt (1 és 16 között), míg a CF-karon 4 volt (1 és 12 között). Az elsődleges végpont a progresszióig eltelt idő volt. A progresszió kockázatsökkenése 32,1% volt és összefüggött egy szignifikánsan hosszabb progresszióig eltelt idővel (p = 0,0201), a TCF-kar javára. A teljes túlélés, a mortalitás kockázatának 22,7%-os csökkenésével együtt szintén szignifikánsan hosszabb volt (p = 0,0201), a TCF-kar javára. A hatásossági eredményeket a következő táblázatban foglalták össze.

A docetaxel hatásossága gyomor adenocarcinómában szenvedő betegek kezelésében

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

*Nem rétegzett log rang-próba

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

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

Összességében, az életminőség (QoL) és a klinikai előnyre utaló eredmények következetesen javulást mutattak a TCF kezelési csoport előnyére. A TCF-el kezelt betegeknél hosszabb idő telt el a QLQ-C30 kérdőív szerint (p = 0,0121) az általános egészségi állapot 5%-os biztos romlásáig és hosszabb idő telt el a Karnofsky-féle teljesítmény állapot (p = 0,0088) biztos romlásáig a CF-vel kezelt betegekkel összehasonlítva.

Fej- és nyaki carcinoma

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

Egy III. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban (TAX323) a docetaxel indukciós kezelés hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták fej- és nyaki squamosus carcinómában (SCCHN) szenvedő betegek esetén. Ebben a vizsgálatban 358 inoperábilis, lokálisan

előrehaladott SCCHN-ben szenvedő, 0-ás vagy 1-es WHO performance statusú beteget randomizáltak a két kezelési kar egyikébe. A docetaxel-karon a betegek 75 mg/m² docetaxel (T), majd 75 mg/m² ciszplatin (P), végül 750 mg/m² 5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót kaptak naponta, 5 napon keresztül. Ezt a kezelési protokoll szerinti kezelést három hetes ciklusokban, 4 kezelési cikluson keresztül alkalmazták abban az esetben, ha 2 ciklust követően legalább csekély választ (a tumor kétdimenziós módszerrel vizsgált méretének $\geq 25\%$ -os csökkenése) tapasztaltak. A kemoterápiás kezelés befejezését követően minimum 4, maximum 7 héttel, azok a betegek, akiknek a betegsége nem progrediált, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően (PF/RT) alkalmazott sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek. Az összehasonlító karon szereplő betegek 100 mg/m² ciszplatin (P) és 1000 mg/m² 5-fluorouracil (F) kaptak naponta (PF) 5 napon keresztül. Ezt a kezelési protokoll szerinti kezelést három hetes ciklusokban, 4 kezelési cikluson keresztül alkalmazták abban az esetben, ha 2 ciklust követően legalább csekély választ (a tumor kétdimenziós módszerrel vizsgált méretének $\geq 25\%$ -os csökkenése) tapasztaltak. A kemoterápiás kezelés befejezését követően minimum 4, maximum 7 héttel, azok a betegek, akiknek a betegsége nem progrediált, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően alkalmazott (PF/RT) sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek. A locoregionalis besugárzást vagy hagyományos dózisokkal (1,8 Gy 2,0 Gy napi egyszer 5 napon keresztül, 66-70 Gy teljes adag eléréséig) vagy gyorsított/hiperfracionált sugárkezeléssel (naponta kétszer, a besugárzások között 6 óra szünettel, öt napon keresztül) végezték. A gyorsított séma esetén 70 Gy, a hiperfracionált kezelés esetén 74 Gy volt az ajánlott teljes sugárdózis. A TPF-karon szereplő betegek 10 napon keresztül napi kétszer, szájon át alkalmazott 500 mg ciprofloxacín antibiotikum profilaxisban részesültek, melyet minden egyes ciklus 5. napján kezdtek el vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A vizsgálat elsődleges végpontjaként a progressziómentes túlélés (PFS) szignifikánsan hosszabb volt a TPF-karon kezelt betegek esetén a PF-karral összehasonlítva, $p = 0,0042$ (medián PFS: 11,4 vs 8,3 hónap) 33,7 hónapos (medián érték) utánkövetési időszak esetén. A teljes túlélés medián ideje, mely a mortalitás kockázatának 28%-os csökkenésével ($p = 0,0128$) járt, szintén szignifikánsan hosszabb volt a TPF-karon, mint a PF-karon (teljes túlélés medián ideje: 18,6 vs 14,5 hónap). A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összefoglalva.

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

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

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

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

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

** Nem rétegzett log rang-próba

*** Khí-négyzet teszt

Életminőségi paraméterek

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

Klinikai előny paraméterek

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

A WHO performance status szerint az állapotromlás első jeléig eltelt medián idő szignifikánsan hosszabb volt a TPF-kar esetén mint a PF-karnál. A kezelés ideje alatt a fájdalomintenzitást mérő skála értéke szerint mindkét kezelési csoportban javulás mutatkozott, mely megfelelő fájdalomcsillapításra utal.

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

A docetaxel indukciós kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, multicentrikus, nyílt elrendezésű, III. fázisú klinikai vizsgálatban (TAX324) értékelték lokálisan előrehaladott fej- és nyaki squamosus carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek esetén. Ebben a vizsgálatban, 501 lokálisan előrehaladott SCCHN-ben szenvedő, 0-ás vagy 1-es WHO performance statusú beteget randomizáltak a két kezelési kar egyikébe. A vizsgálati betegpopuláció olyan betegekből állt, akik technikailag nem reszekábilis daganatos betegségben szenvedtek, sebészetileg kis valószínűséggel voltak gyógyíthatók és akiknél célként szerepelt a szerv megőrzése. A biztonságosság és a hatásosság értékelése kizárólag a túlélési végpontok alapján történt és a szerv megőrzésének sikerességét formálisan nem értékelték. A docetaxel-karon lévő betegek, az első napon 75 mg/m^2 docetaxelt (T) kaptak intravénás infúzióban, majd 100 mg/m^2 ciszplatint (P) 30 perces – háromórás intravénás infúzió formájában, végül naponta 1000 mg/m^2 5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót az 1-től a 4. napig. Ezt a kezelési protokoll szerinti kezelést háromhetenként ismételték, 3 kezelési cikluson keresztül. Minden nem progresszív betegségben szenvedő beteg, a protokollnak megfelelően (TPF/CRT), kemoterápiával kombinált sugárkezelésben részesült (CRT). Az összehasonlító karon szereplő betegek 100 mg/m^2 ciszplatint (P) kaptak az első napon, 30 perces – háromórás intravénás infúzió formájában, majd 1000 mg/m^2 5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót kaptak az 1-től az 5. napig. Ezt a kezelési protokoll szerinti kezelést háromhetenként ismételték, 3 kezelési cikluson keresztül. Minden nem progresszív betegségben szenvedő beteg, a protokollnak megfelelően (PF/CRT), CRT-kezelésben részesült. Az indukciós kemoterápia legutolsó ciklusának kezdetétől számított minimum 3, maximum 8 héttel (a legutolsó ciklus 22.napjától 56. napjáig), mindkét kezelési karon lévő betegek, 7 hetes CRT-kezelésben részesültek. A sugárkezelés alatt, hetenként karboplatint (AUC 1,5) alkalmaztak egy órás intravénás infúzió formájában, maximum 7 adag eléréséig. A besugárzást nagy energiájú készülékkel, napi egyszeri frakcionálással biztosították (2 Gy naponta egyszer, hetente 5 napon keresztül, hét héttig, 70-72 Gy teljes adag eléréséig). Bármikor mérlegelhető a CRT-kezelést követően a betegség elsődleges előfordulási helyén és/vagy nyakon történő sebészeti beavatkozás. Minden docetaxel-karon szereplő beteg profilaktikus antibiotikum-kezelésben részesült. A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontjaként a teljes túlélés (OS), a mortalitás kockázatának 30%-os csökkenésével (relatív hazard (HR) = 0,70, 95%-os konfidencia intervallum (CI) = 0,54 – 0,90), szignifikánsan hosszabb volt (log rang-próba, $p = 0,0058$) a docetaxelt tartalmazó kezelési séma esetén a PF-karral összehasonlítva (teljes túlélés medián ideje: 70,6 vs 30,1 hónap), egy átlagos 41,9 hónapos követési időszak esetén. A másodlagos végpont, PFS, 29%-os kockázatsökkenést mutatott a progresszió vagy halál tekintetében

és 22 hónapos javulást a PFS medián idejét illetően (TPF-re 35,5 hónap és a PF-re 13,1). Ez szintén statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, 0,71-es HR; 95%-os CI 0,56-0,90; log-rank teszt p = 0,004. A hatásossági eredményeket a következő táblázat mutatja be:

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

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

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

* Nem korrigált rétegzett log rang-próba

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

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

NA - nem értelmezhető

Gyermekek és serdülők

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Eloszlás

A 100 mg/m²-es adag egyórás infúzióban történő alkalmazása után 3,7 mikrogramm/ml-es átlagos plazmacsúcsszintet kaptak, a megfelelő AUC pedig 4,6 óra×mikrogramm/ml volt. A teljes test clearance medián értéke 21 l/h/m², a dinamikus egyensúlyi (steady state) megoszlási téré pedig 113 l volt. A teljes test-clearance interindividuális variabilitása megközelítőleg 50%-os volt. A docetaxel több mint 95%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

Elimináció

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

Különleges betegcsoportok

Kor és nem

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

Májkárosodás

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

Folyadékretenció

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

Kombinált kezelés

Doxorubicin

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

Kapecitabin

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

Ciszpaltin

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

Ciszpaltin és 5-fluoruracil

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

Prednizon és dexametazon

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

Prednizolon

Nem észlelték a prednizolonnak a docetaxel farmakokinetikájára gyakorolt hatását.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A docetaxel karcinogén potenciálját nem vizsgálták.

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Poliszorbát 80.
Vízmentes etanol
Citromsav

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

2 év

Az injekciós üveg felnyitása után

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

Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően

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

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

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

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

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

Minden egyes doboz 1 db injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

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

Az infúziós oldat elkészítése

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/07/384/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

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

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőcarcinoma

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

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

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

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

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

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

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

Nem kissejtes tüdőrák

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

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

Prostatacarcinoma

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

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

Gyomor adenocarcinoma

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

Fej- és nyaki carcinoma

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás:

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

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

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

A docetaxelt egy órás infúzióban kell beadni három hetente.

Emlőcarcinoma

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

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

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

Kapecitabinnal kombinációban a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² 3 hetenként és 1250 mg/m² kapecitabin, naponta kétszer (étkezés után 30 percen belül) 2 héten át, amit 1-hetes szünet követ. A kapecitabin dózisának testfelszínnek megfelelő kiszámítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.

Nem kissejtes tüdőrák

Nem kissejtes tüdőrák elsővonalbeli kezelésére a kombinációs terápia ajánlott adagja 75 mg/m² docetaxel, amelyet közvetlenül 75 mg/m² ciszplatin követ 30-60 perces infúzióban. Egy előzetes sikertelen, platinaalapú kemoterápiás kezelést követően a docetaxel monoterápia ajánlott adagja 75 mg/m².

Prostatacarcinoma

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prostatacarcinoma

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

Metasztatikus, hormonszenzitív prostatacarcinoma

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

Gyomor adenocarcinoma

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

Fej-nyaki carcinoma

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

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)
Az inoperábilis, lokálisan előrehaladott fej és nyaki squamosus sejtes carcinoma („squamous cell carcinoma of the head neck” – SCCHN) indukciós kezelésében a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² egyórás infúzióban, melyet 75 mg/m² ciszplatin egyórás infúziója követ az első kezelési napon, majd 5-fluorouracil 750 mg/m²/nap folyamatos infúziója következik 5 napon keresztül. Ez a kezelési séma 4 cikluson keresztül háromhetente ismétlődő. A kemoterápiás kezelést követően a betegeknek sugárkezelésben kell részesülniük.
- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)
A lokálisan előrehaladott (technikailag nem reszekábilis, sebészetileg kis valószínűséggel gyógyítható és szervmegőrző célú) fej- és nyaki squamosus sejtes carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek indukciós kezelésében, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² egyórás intravénás infúzióban az első napon, melyet 100 mg/m² ciszplatin 30 perces – háromórás intravénás infúziója követ, végül naponta 1000 mg/m² 5-fluorouracil követi, folyamatos infúzióban az 1.-től a 4. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismétlik, 3 kezelési cikluson keresztül. A kemoterápiát követően, a betegeket sugárkezeléssel kombinált kemoterápiában kell részesíteni.

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

Az adag módosítása kezelés közben

Általánosságban

A docetaxelt akkor lehet alkalmazni, amikor a neutrophil granulocyták száma legalább 1500 sejt/mm³. Azoknál a betegeknél, akiknél a docetaxel-kezelés alatt lázas neutropenia, több mint egy hétig 500 sejt/mm³ alatti neutrophil granulocytaszám, súlyos vagy kumulatív bőrelváltozás, illetve súlyos perifériás neuropathia jelentkezik, a docetaxel adagját 100 mg/m²-ről 75 mg/m²-re és/vagy 75 mg/m²-ről 60 mg/m²-re kell csökkenteni. Amennyiben 60 mg/m² dózis mellett továbbra is fennállnak ezek a reakciók, akkor abba kell hagyni a kezelést.

Az emlőcarcinoma adjuváns kezelése

Meg kell fontolni a G-CSF primer profilaktikus alkalmazását azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinoma miatti docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid (TAC) adjuváns kezelésben részesülnek. Azoknál a betegeknél, akiknél lázas neutropenia és/vagy neutropeniás fertőzés alakul ki, a docetaxel dózisát az összes soron következő ciklusban 60 mg/m²-re kell csökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 3-as vagy 4-es fokozatú stomatitisben szenvedő betegek adagját 60 mg/m²-re kell csökkenteni.

Ciszplatinnal kombinációban:

Azoknál a betegeknél, akik kezdetben 75 mg/m² docetaxelt kaptak ciszplatinnal kombinációban és akiknek a minimális thrombocytaszám 25 000 sejt/mm³ alá süllyedt a korábbi kezelés során, illetve akiknél lázas neutropenia vagy egyéb súlyos, nem hematológiai toxicitás lép fel, a docetaxel adagját a következő ciklus során 65 mg/m²-re kell csökkenteni. A ciszplatin dózisának módosítására vonatkozóan lásd a megfelelő alkalmazási előírást.

Kapecitabin kombináció esetén

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

A trasztuzumab adagjának módosításával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

Ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban

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

Amennyiben egymást követő szövődményes neutropeniás események fordulnak elő, a docetaxel adagját 60-ról 45 mg/m²-re kell csökkenteni. 4-es fokozatú thrombocytopenia esetén a docetaxel adagját 75-ről 60 mg/m²-re kell csökkenteni. Amíg a neutrophil fehérvérsejtek száma nem emelkedik újra 1500 sejt/mm³ fölé és a vérlemezkék száma nem emelkedik újra 100 000 sejt/mm³ fölé, a betegeket nem szabad újabb docetaxel kezelési ciklusoknak kitenni. Amennyiben ezek a toxicitások továbbra is fennállnak, a kezelést meg kell szakítani.

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

Toxicitás	Adag beállítás
3-as fokozatú hasmenés	Első esemény: 20%-kal csökkentse az 5-FU adagját Második esemény: ekkor 20%-kal csökkentse a docetaxel adagját.

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

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

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

Különleges betegcsoportok:

Májkárosodásban szenvedő betegek

A 100 mg/m² docetaxel monoterápia során nyert farmakokinetikai adatok alapján azoknál a betegeknél, akiknél két esetben a transzamináz (SGPT (ALAT) és/vagy SGOT (ASAT)) szintje a normálérték felső határának a 1,5-szerese fölé emelkedett, és az alkalikus foszfatázszint pedig 2,5-szer magasabb a normálérték felső határánál, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² (lásd 4.4 és 5.2 pont). Azon betegek számára, akiknek a szérumbilirubinszintje meghaladja a normálérték felső határát, és/vagy az ALAT- és ASAT-szint 3,5-szer, az alkalikus foszfatázszint 6-szor nagyobb a normálérték felső határánál, nem javasolt az adag csökkentése – esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

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

Gyermekek és serdülők

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

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

Idősek

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

Az alkalmazás módja

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

4.3 Ellenjavallatok

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

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

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

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

Hematológia

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

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

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

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

Gastrointestinalis reakciók

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

Túlérzékenységi reakciók

A betegeket – különösen az első és a második infúzió alatt – a túlérzékenységi reakciók miatt szoros

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

Bőrreakciók

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

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

Folyadékretenció

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

Légzőrendszeri zavarok

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

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

Májkárosodásban szenvedő betegek

Azokban a 100 mg/m^2 docetaxel monoterápiában részesülő betegekben, akiknél a szérum transzamináz (SGPT (ALAT) és/vagy SGOT (ASAT)) szintek magasabbak, mint a normálérték felső határának 1,5-szerese, az alkalikus foszfatázszint pedig meghaladja a normál érték felső határának 2,5-szeresét, fokozott a súlyos mellékhatások, mint a fatális toxicitás, ezen belül a végzetessé váló szepszis és gastrointestinalis vérzés, továbbá a lázas neutropenia, fertőzések, thrombocytopenia, stomatitis és asthenia kialakulásának a kockázata. Ezért azoknál a betegeknél, akiknél a májfunkciós próbák emelkedett értékeket mutattak, a javasolt docetaxel adag 75 mg/m^2 és meg kell határozni a májfunkciós próbák értékeit az induláskor és minden egyes kezelési ciklus előtt (lásd 4.2 pont.) Azon betegek számára, akiknél a szérum bilirubinszint meghaladja a normálérték felső határát, és/vagy az SGPT (ALAT) és SGOT (ASAT) értéke nagyobb a normálérték felső határának 3,5-szeresénél, és az alkalikus foszfatázszint a normálérték felső határának 6-szorosa fölé emelkedik, nem javasolható az adag csökkentése – esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

A gyomor adenocarcinómában szenvedő betegek kombinált ciszplatin és 5-fluorouracil kezelésénél a

döntő klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél az SGPT (ALAT) és/vagy az SGOT (ASAT) szintje a normálérték felső határának 1,5-szeresénél nagyobb volt, összefüggésben a normálértéknél felső határának 2,5-szeresénél magasabb alkalikus foszfatázszinttel és a normálérték felső határát meghaladó bilirubinszinttel. Ezeknél a betegeknél nem javasolható az adag csökkentése, esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben..

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek

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

Idegrendszer

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

Kardiotoxicitás

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

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

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

Előzetes kardiológiai vizsgálat javasolt.

Szembetegségek

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

Második elsődleges rosszindulatú daganatok

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

Egyéb

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

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

Az emlőcarcinoma adjuváns kezelésével kapcsolatos további figyelmeztetések

Szövődményes neutropenia

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

Gyomor-bélrendszeri szövődmények

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

Pangásos szívelégtelenség

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

4 vagy több pozitív nyirokcsomó

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

Idősek

Óvatosság szükséges emlőcarcinoma adjuváns kezelésekor

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

Óvatosság kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma adjuváns kezelésekor

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

Óvatosság hormonszenzitív prosztatacarcinoma kezelésekor

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

Óvatosság gyomor adenocarcinoma kezelésekor

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

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

TCF-vel kezelt időseket szigorúan ellenőrizni kell.

Segédanyagok

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

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmatlan.

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

Figyelembe kell venni a központi idegrendszerre gyakorolt lehetséges hatásokat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

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

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

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

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

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

mégis teherbe esnek, akkor azonnal értesítsék a kezelőorvosukat.

Szoptatás

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

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

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A kezelés ideje alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

- 1312 beteg 100 mg/m², 121 beteg pedig 75 mg/m² docetaxelt kapott monoterápiában.
- 258, doxorubicinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 406, ciszplatinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 92, trasztuzumabbal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 255, kapecitabinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 332 (TAX327), prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 1276 (744 a TAX 316 vizsgálatban és 532 a GEICAM 9805 vizsgálatban), doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 300, gyomor adenocarcinómában szenvedő (III. fázisú vizsgálatban 221 beteg és II. fázisú vizsgálatban 79 beteg) ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 174 és 251, fej- és nyaki carcinómában szenvedő, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 545 (STAMPEDE vizsgálat), prednizonnal vagy prednizolonnal, és ADT-vel kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.

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

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

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

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

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

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

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

Az alábbi nemkívánatos gyógyszerhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

Immunrendszeri betegségek és tünetek

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

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

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

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

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

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában DOCETAXEL ZENTIVA 100 mg/m² monoterápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: vérzéses epizódok 3/4 fokozatú thrombocytopeniával

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem kissejtes tüdőcarcinomában DOCETAXEL ZENTIVA 75 mg/m² monoterápia esetén

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

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinómában doxorubicinnel kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzés (G3/4: 7,8%)		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 91,7%); Anaemia (G3/4: 9,4%); Lázás neutropenia; Thrombocytopenia (G4: 0,8%)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 1,2%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Anorexia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 0,4%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség; Arrhythmia (nem súlyos)	
Érbetegségek és tünetek			Hypotonia

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem kisesejtes tüdőcarcinomában ciszplatinnal kombinált 75 mg/m² dózisu DOCETAXEL ZENTIVA-terápiá esetén

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

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

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

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 51,5%); Lázás neutropenia (beleértve a lázas neutropeniát antibiotikum alkalmazásával) vagy neutropeniás szepszist	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Paresthesia; fejfájás; ízérzés zavara; Hypoaesthesia	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés; kötőhártyagyulladás	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek	Lymphoedema	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Epistaxis; pharyngolanryngealis fájdalom; nasopharyngitis; dyspnoe; köhögés; rhinorrhoea	

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

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinómában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

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

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

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

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

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinomában prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált 75 mg/m² dózisu DOCETAXEL ZENTIVA-terápián esetén

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (G3/4: 3,3%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 32%); Anaemia (G3/4: 4,9%)	Thrombocytopenia (G3/4: 0,6%); Lázás neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%); Érzés zavarai (G3/4: 0%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés (G3/4: 0,6%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Csökkent baltamra funkció (G3/4: 0,3%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspnoe (G3/4: 0,6%); Köhögés (G3/4: 0%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 2,4%); Hasmenés (G3/4: 1,2%); Stomatitis/pharyngitis (G3/4: 0,9%); Hányás (G3/4: 1,2%)	

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

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

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

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

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

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

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában doxorubicinnel és ciklofoszfámmal kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL ZENTIVA adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

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

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

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

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

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

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

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

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

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

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

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

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

Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma

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

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

Neutropeniás szövődmények

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

Neutropeniás szövődmények TAC-kezelésben részesült betegeknél primer C-CSF profilaxissal és

anélkül (GEICAM 9805)

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

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

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

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

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

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

alkalmaztak, és a betegek 15,6%-ánál, illetve 12,9%-ánál fordult elő profilaktikus G-CSF-kezelés nélkül (lásd 4.2 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása fej és nyaki carcinomában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m²-es dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

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

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

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

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

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

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

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

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

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Csontvelőszuppresszió és más hematológiai mellékhatásokat jelentettek.

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

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Beszámoltak anaphylaxiás sokk egyes, néha fatális kimenetelű eseteiről.

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

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

Szembetegségek és szemészeti tünetek

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

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

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Beszámoltak ototoxicitás, halláscsökkenés és/vagy halláscsökkenés ritka eseteiről.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Myocardialis infarctus ritka eseteit jelentették.

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

Érbetegségek és tünetek

Ritkán vénás tromboembóliás esetek előfordulásáról számoltak be.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

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

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

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

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

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

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

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A korábban besugárzott területeken ritkán jelentkezhet postirradiációs elváltozás.

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

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

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

4.9 Túlادagolás

Néhány esetben beszámoltak túlادagolásról. A docetaxel túlادagolásnak nincs ismert antidotuma.

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: taxánok, ATC kód: L01CD 02

Hatásmechanizmus

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

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

Farmakodinámiás hatások

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Emlőcarcinoma

DOCETAXEL ZENTIVA doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinációban: adjuváns terápia

Operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinomás betegek (TAX 316)

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

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

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

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

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

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

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

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a DOCETAXEL ZENTIVA adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinómában olyan betegek esetén, akik alkalmasak a kemoterápiára. Ezerhatvan, olyan beteget randomizáltak 50 mg/m² doxorubicin és 500 mg/m² ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m² DOCETAXEL ZENTIVA (539 beteg a TAC-karon) vagy 50 mg/m² doxorubicin adását követően 500 mg/m² fluorouracil és 500 mg/m² ciklofoszfamid (521 beteg a FAC-karon) adjuváns terápiájaként történő adására, akik operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinómában szenvednek, és akiknél az 1998-as St. Gallen kritériumok szerint (tumor méret > 2 cm és/vagy negatív ER és PR és/vagy magas szövettani/nuclear grade (grade 2-3) és/vagy <35 év) magas a relapszus kockázata. Mindkét kezelés háromhetente egy alkalommal történt, 6 cikluson keresztül. A DOCETAXEL ZENTIVA egyórás infúzióban, a többi gyógyszer intravénás bolusban került beadásra az első napon, háromhetente. Primer profilaxisként G-CSF-kezelést rendeltek el a TAC-karon, miután 230 beteget randomizáltak. A 4-es fokozatú neutropenia, a lázas neutropenia és a neutropeniás fertőzés incidenciája csökkent azoknál a betegeknél, akik primer G-CSF profilaxisban részesültek (lásd 4.8 pont). A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén- és/vagy progeszteron-receptor pozitív tumoros betegek mindkét vizsgálati karon napi 20 mg tamoxifént kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 57,3%-ánál, ill. a FAC-kezelésben részesülők 51,2%-ánál a részvevő intézmények helyi irányelveinek megfelelően adjuváns sugárkezelést alkalmaztak.

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

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

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

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

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

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

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

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

Beteg alcsoportok	Betegek száma a TAC-csoportban	Betégységmentes túlélés	
		Relatív hazard*	95%-os CI
Összesen	539	0,68	0,49-0,93
Életkor szerinti 1-es kategória			
<50 év	260	0,67	0,43-1,05
≥50 év	279	0,67	0,43-1,05
Életkor szerinti 2-es kategória			
<35 év	42	0,31	0,11-0,89
≥35 év	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreceptor státusz			
Negatív	195	0,7	0,45-1,1
Pozitív	344	0,62	0,4-0,97
Tumor mérete			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Szöveti grade			
Grade 1 (ide tartozik a meg nem határozott grade is)	64	0,79	0,24-2,6
Grade 2	216	0,77	0,46-1,3
Grade 3	259	0,59	0,39-0,9

Menopauza státusza			
Premenopauza	285	0,64	0,40-1
Postmenopauza	254	0,72	0,47-1,12

*az 1-nél kisebb relatív hazard (TAC/FAC) a TAC-kezelés hosszabb betegségmentes túléléssel kapcsolatos összefüggésére utal a FAC-kezeléssel összehasonlítva.

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin és ciklofoszfamid

CI = konfidencia intervallum, ER = ösztrogén-receptor

PR = progesteron-receptor

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

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

DOCETAXEL ZENTIVA monoterápia

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkilálószerre nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő beteget vizsgáltak, akik az ajánlott, 100 mg/m² docetaxelt kapták három hetente egyszer.

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

Antraciklinre nem reagáló betegeknél a docetaxelt mitomicin-C és vinblasztin kombinációjával hasonlították össze (12 mg/m² hat hetente és 6 mg/m² három hetente). A docetaxel hatására nőtt a válaszarány (33% szemben 12%, p < 0,0001), és a progresszióig eltelt idő (11 hétről 19 hétre, p = 0,0004), valamint az teljes túlélés (9 hónapról 11 hónapra, p = 0,01).

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

Egy nyílt elrendezésű, multicentrikus, randomizált III. fázisú vizsgálatban a docetaxel-monoterápiát és a paklitaxel-terápiát hasonlították össze előrehaladott emlőcarcinómás betegeknél, akiknek korábban antraciklin-kezelésben kellett volna részesülniük. A 449 randomizált beteg egyik csoportja docetaxelt

kapott monoterápiaként, 100 mg/m² adagban és egyórás infúzióban alkalmazva, a másik csoport paklitaxel-kezelést kapott 175 mg/m² adagban, háromórás infúzió formájában. Mindkét kezelési protokoll szerinti kezelést háromhetente alkalmazták.

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

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

DOCETAXEL ZENTIVA doxorubicinnal kombinációban

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

- A progresszióig eltelt idő szignifikánsan hosszabb volt az AT-, mint az AC-karon, $p = 0,0138$. A progresszióig eltelt medián idő 37,3 hét volt az AT-karon (95% CI: 33,4-42,1), és 31,9 hét az AC-karon (95% CI: 27,4-36,0).
- Az átlagos válaszarány szignifikánsan magasabb volt az AT-karon, mint az AC-karon, $p = 0,009$. Az átlagos válaszarány 59,3% volt az AT-karon (95% CI: 52,8-65,9), és 46,5% az AC-karon (95% CI: 39,8-53,2).

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

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

DOCETAXEL ZENTIVA trasztuzumabbal kombinációban

A docetaxel trasztuzumabbal kombinációban történő alkalmazását olyan metasztatikus emlőcarcinomás betegeknél vizsgálták, akiknél a daganat HER2 overexpressziót mutatott, és akik előzetesen még nem részesültek metasztatikus betegség elleni kemoterápiás kezelésben. 186 beteg randomizálása történt trasztuzumabbal vagy anélkül adott docetaxel- (100 mg/m²) kezelésre; a betegek 60%-a részesült előzetes antraciklin alapú adjuváns kemoterápiában. A trasztuzumab docetaxellel együtt történő alkalmazása attól függetlenül hatékony volt, hogy a betegek előzetesen kaptak-e adjuváns antraciklint vagy nem. A HER2 pozitivitás meghatározására alkalmazott elsődleges módszer ebben a kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatban az immunhisztokémia volt (IHC). A betegek kisebb részében fluoreszcensz in-situ hibridizációt végeztek (FISH). A vizsgálatban a betegek 87%-a bizonyult az IHC alapján 3+ betegségben szenvedőnek és a beválasztott betegek 95%-a volt IHC 3+ és/vagy FISH pozitív. A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összesítve:

Paraméter	docetaxel és trasztuzumab ¹ n = 92	docetaxel ¹ n = 94
Válaszarány (95%-os CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
A reagálás középideje (hónap) (95%-os CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)

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

“nm”: nem megbecsülhető vagy még nem érték el

¹teljes analízis csoport (intent-to-treat, kezelendő)”

²A túlélés becsült medián ideje

DOCETAXEL ZENTIVA kapecitabinnal kombinációban

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

Nem kissejtes tüdőrák

Előzetes kemoterápiás kezelésben részesült betegek, sugárterápiával vagy anélkül

A III. fázisú vizsgálatokban az előzetesen már kezelt betegeknél a progresszióig eltelt idő (12,3 hét vs. 7 hét) és a teljes túlélés jelentősen hosszabb volt a 75 mg/m² dózisban adott docetaxel esetén a legjobb szupportív kezeléssel összehasonlítva. Az 1 éves túlélési arány szignifikánsan hosszabb volt a docetaxel-karon (40%), mint a legjobb szupportív kezelésnél (16%). A legjobb szupportív kezeléssel összehasonlítva a 75 mg/m² dózisban adott docetaxel esetén kevesebb volt a morfin használat (p < 0,01), a nem opioid analgetikumok használata (p < 0,01), az egyéb, a betegséggel összefüggő gyógyszerkészítmények használata (p = 0,06), valamint a sugárterápia (p < 0,01). Az általános válaszarány 6,8% volt az értékelhető betegeknél, a válasz átlagos időtartama 26,1 hét volt.

DOCETAXEL ZENTIVA platina származékokkal kombinációban előzetes kemoterápiában nem részesült betegeknél

Egy III. fázisú vizsgálatban 1218 olyan IIIB vagy IV stádiumú nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő beteget vizsgáltak 70%-os, vagy annál nagyobb KPS-el, akik előzőleg nem kaptak kemoterápiás kezelést. A betegeket a következő csoportokba randomizálták: docetaxel (T) 75 mg/m² egyórás infúzióban, amit közvetlenül 75 mg/m² dózisú ciszplatinnal (Cis) követ 30-60 perces infúzióban háromhetenként; docetaxel (T) 75 mg/m² egyórás infúzióban karboplatinval kombinációban (AUC 6 mg/ml×min) 30-60 perces infúzióban három hetente (TCis), illetve vinorelbin (V) 25 mg/m² 6-10 perces infúzióban az 1., 8., 15. és 22. napon a ciklus első napján adott 100 mg/m² ciszplatinnal kombinációban 4 hetenként (VCis).

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

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

*A többszörös összehasonlításokhoz korrigálva, és a statifikációs tényezőkhez (a betegség stádiuma, a kezelési régió) korrigálva, az értékelhető betegcsoport alapján.

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

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

Prostatacarcinoma

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prostatacarcinoma

A docetaxel prednizonnal vagy prednizolonnal való kombinációjának biztonságosságát és hatásosságát metastatikus kasztrációrezisztens prosztatarákban szenvedő betegek esetében randomizált multicentrikus III. fázisú vizsgálatban (TAX 327) értékelték. Az 1006 betegből azokat, akiknél a KPS $\geq$ 60, a következő terápiás csoportokba randomizálták:

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

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

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

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

Végpont	Docetaxel háromhetente	Docetaxel hetente	Mitoxantron háromhetente
Betegek száma	291	282	300
PSA** válasz arány (%)	45,4	47,9	31,7
95%-os CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-érték*	0,0005	<0,0001	--
Betegek száma	153	154	157
Fájdalom válasz arány (%)	34,6	31,2	21,7
95%-os CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-érték*	0,0107	0,0798	--
Betegek száma	141	134	137
Tumor válaszarány (%)	12,1	8,2	6,6
95%-os CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-érték*	0,1112	0,5853	--

[†]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.

Metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinoma

STAMPEDE vizsgálat

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

Összesen 1776 férfit soroltak be az alábbi kezelési karokba:

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

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

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

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

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

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

Végpont	Docetaxel + szokásos kezelés	Szokásos kezelés önmagában
Metasztatikus prosztatacarcinómában	362	724

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

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

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

CHAARTED vizsgálat

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

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

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

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

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

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

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

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

Válaszarány változói: Fisher-féle egzakt próba

* p-érték leíró céllal.

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

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

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

Gyomor adenocarcinoma

Egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált vizsgálatot végeztek, hogy kiértékeljék a docetaxel biztonságosságát és a hatásosságát, metasztatikus gyomor adenocarcinómában – beleértve a gastroesophagealis junctió adenocarcinómáját – szenvedő betegek kezelésénél, akik korábban a metasztatikus betegségre kemoterápiás kezelésben nem részesültek. 445 beteget kezeltek összesen, akiknél a KPS > 70 volt. A kezelés ciszplatinnal (C) (75 mg/m² az első napon) és 5-fluorouracillal (F) (750 mg/m² naponta 5 napig) kombinált docetaxellel (T) (75 mg/m² az első napon) történt, vagy ciszplatinnal 100 mg/m² az első napon) és 5-fluorouracillal (1000 mg/m² naponta 5 napig). A kezelési ciklus időtartama 3 hét volt a TCF-karon és 4 hét a CF karon. A TCF-karon az alkalmazott kezelési ciklus medián száma betegenként 6 volt (1 és 16 között), míg a CF-karon 4 volt (1 és 12 között). Az elsődleges végpont a progresszióig eltelt idő volt. A progresszió kockázatsökkenése 32,1% volt és összefüggött egy szignifikánsan hosszabb progresszióig eltelt idővel (p = 0,0201), a TCF-kar javára. A teljes túlélés, a mortalitás kockázatának 22,7%-os csökkenésével együtt szintén szignifikánsan hosszabb volt (p = 0,0201), a TCF-kar javára. A hatásossági eredményeket a következő táblázatban foglalták össze.

A docetaxel hatásossága gyomor adenocarcinómában szenvedő betegek kezelésében

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

*Nem rétegzett log rang-próba

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

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

Összességében, az életminőség (QoL) és a klinikai előnyre utaló eredmények következetesen javulást mutattak a TCF kezelési csoport előnyére. A TCF-el kezelt betegeknek hosszabb idő telt el a QLQ-C30 kérdőív szerint ($p = 0,0121$) az általános egészségi állapot 5%-os biztos romlásáig és hosszabb idő telt el a Karnofsky-féle teljesítmény állapot ($p = 0,0088$) biztos romlásáig a CF-vel kezelt betegekkel összehasonlítva.

Fej- és nyaki carcinoma

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

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

keresztül, 66-70 Gy teljes adag eléréséig) vagy gyorsított/hiperfracionált sugárkezeléssel (naponta kétszer, a besugárzások között 6 óra szünettel, öt napon keresztül) végezték. A gyorsított séma esetén 70 Gy, a hiperfracionált kezelés esetén 74 Gy volt az ajánlott teljes sugárdózis. A TPF-karon szereplő betegek 10 napon keresztül napi kétszer, szájon át alkalmazott 500 mg ciprofloxacín antibiotikum profilaxisban részesültek, melyet minden egyes ciklus 5. napján kezdtek el vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A vizsgálat elsődleges végpontjaként a progressziómentes túlélés (PFS) szignifikánsan hosszabb volt a TPF-karon kezelt betegek esetén a PF-karral összehasonlítva, $p = 0,0042$ (medián PFS: 11,4 vs 8,3 hónap) 33,7 hónapos (medián érték) utánkövetési időszak esetén. A teljes túlélés medián ideje, mely a mortalitás kockázatának 28%-os csökkenésével ($p = 0,0128$) járt, szintén szignifikánsan hosszabb volt a TPF-karon, mint a PF-karon (teljes túlélés medián ideje: 18,6 vs 14,5 hónap). A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összefoglalva.

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

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

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

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

** Nem rétegzett log rang-próba

*** Khí-négyzet teszt

Életminőségi paraméterek

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

Klinikai előny paraméterek

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

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

A WHO performance status szerint az állapotromlás első jeléig eltelt medián idő szignifikánsan hosszabb volt a TPF kar esetén mint a PF karnál. A kezelés ideje alatt a fájdalomintenzitást mérő skála értéke szerint mindkét kezelési csoportban javulás mutatkozott, mely megfelelő fájdalomcsillapításra utal.

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

A docetaxel indukciós kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, multicentrikus, nyílt elrendezésű, III. fázisú klinikai vizsgálatban (TAX324) értékelték lokálisan előrehaladott fej- és nyaki squamosus carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek esetén. Ebben a vizsgálatban, 501 lokálisan előrehaladott SCCHN-ben szenvedő, 0-ás vagy 1-es WHO performance statusú beteget randomizáltak a két kezelési kar egyikébe. A vizsgálati betegpopuláció olyan betegekből állt, akik technikailag nem reszekábilis daganatos betegségben szenvedtek, sebészetiileg kis valószínűséggel voltak gyógyíthatók és akiknél célként szerepelt a szerv megőrzése. A biztonságosság és a hatásosság értékelése kizárólag a túlélési végpontok alapján történt és a szerv megőrzésének sikerességét formálisan nem értékelték. A docetaxel-karon lévő betegek, az első napon 75 mg/m² docetaxelt (T) kaptak intravénás infúzióban, majd 100 mg/m² ciszplatint (P) 30 perces – háromórás intravénás infúzió formájában, végül naponta 1000 mg/m² 5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót az 1-től a 4. napig. Ezt a kezelési protokoll szerinti kezelést háromhetenként ismételték, 3 kezelési cikluson keresztül. Minden nem progresszív betegségben szenvedő beteg, a protokollnak megfelelően (TPF/CRT), kemoterápiával kombinált sugárkezelésben részesült (CRT). Az összehasonlító karon szereplő betegek 100 mg/m² ciszplatint (P) kaptak az első napon, 30 perces – háromórás intravénás infúzió formájában, majd 1000 mg/m² 5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót kaptak az 1-től az 5. napig. Ezt a kezelési protokoll szerinti kezelést háromhetenként ismételték, 3 kezelési cikluson keresztül. Minden nem progresszív betegségben szenvedő beteg, a protokollnak megfelelően (PF/CRT), CRT-kezelésben részesült. Az indukciós kemoterápia legutolsó ciklusának kezdetétől számított minimum 3, maximum 8 héttel (a legutolsó ciklus 22.napjától 56. napjáig), mindkét kezelési karon lévő betegek, 7 hetes CRT-kezelésben részesültek. A sugárkezelés alatt, hetenként karboplatint (AUC 1,5) alkalmaztak egy órás intravénás infúzió formájában, maximum 7 adag eléréséig. A besugárzást nagy energiájú készülékkel, napi egyszeri frakcionálással biztosították 2 Gy naponta egyszer, hetente 5 napon keresztül, hét hétig, 70-72 Gy teljes adag eléréséig). Bármikor mérlegelhető a CRT-kezelést követően a betegség elsődleges előfordulási helyén és/vagy nyakon történő sebészeti beavatkozás. Minden docetaxel-karon szereplő beteg profilaktikus antibiotikum-kezelésben részesült. A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontjaként a teljes túlélés (OS), a mortalitás kockázatának 30%-os csökkenésével (relatív házár (HR) = 0,70, 95%-os konfidencia intervallum (CI) = 0,54 – 0,90), szignifikánsan hosszabb volt (log rang-próba, p = 0,0058) a docetaxelt tartalmazó kezelési séma esetén a PF-karral összehasonlítva (teljes túlélés medián ideje: 70,6 vs 30,1 hónap), egy átlagos 41,9 hónapos követési időszak esetén. A másodlagos végpont, PFS, 29%-os kockázatsökkenést mutatott a progresszió vagy halál tekintetében és 22 hónapos javulást a PFS medián idejét illetően (TPF-re 35,5 hónap és a PF-re 13,1). Ez szintén statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, 0,71-es HR; 95%-os CI 0,56-0,90; log-rank teszt p = 0,004. A hatásossági eredményeket a következő táblázat mutatja be:

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

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

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

* Nem korrigált rétegzett log rang-próba

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

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

NA - nem értelmezhető

Gyermekek és serdülők

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Eloszlás

A 100 mg/m²-es adag egyórás infúzióban történő alkalmazása után 3,7 mikrogramm/ml-es átlagos plazmacsúcsszintet kaptak, a megfelelő AUC pedig 4,6 óra×mikrogramm/ml volt. A teljes test clearance medián értéke 21 l/h/m², a dinamikus egyensúlyi (steady state) megoszlási téré pedig 113 l volt. A teljes test-clearance interindividuális variabilitása megközelítőleg 50%-os volt. A docetaxel több mint 95%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

Elimináció

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

Különleges betegcsoportok

Kor és nem

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

Májkárosodás

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

Folyadékretenció

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

Kombinált kezelés

Doxorubicin

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

Kapecitabin

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

Ciszplatin

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

Ciszplatin és 5-fluoruracil

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

Prednizon és dexametazon

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

Prednizolon

Nem észlelték a prednizolonnak a docetaxel farmakokinetikájára gyakorolt hatását.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A docetaxel karcinogén potenciálját nem vizsgálták.

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Poliszorbát 80
Vízmentes etanol
Citromsav

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg
3 év

Az injekciós üveg felnyitása után

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

Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően

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

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

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

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

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25° C-on tárolandó.

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

Minden egyes doboz 1 db injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

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

Az infúziós oldat elkészítése

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/07/384/004

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. április 20.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. április 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

Ismert hatású segédanyagok:

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A koncentrátum egy halványsárga vagy barnás-sárga színű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőcarcinoma

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

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

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

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

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

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

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

Nem kissejtes tüdőrák

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

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

Prostatacarcinoma

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

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

Gyomor adenocarcinoma

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

Fej- és nyaki carcinoma

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás:

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

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

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

A docetaxelt egy órás infúzióban kell beadni három hetente.

Emlőcarcinoma

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

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

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

Kapecitabinnal kombinációban a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² 3 hetenként és 1250 mg/m² kapecitabin, naponta kétszer (étkezés után 30 percen belül) 2 héten át, amit 1-hetes szünet követ. A kapecitabin dózisának testfelszínnek megfelelő kiszámítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.

Nem kissejtes tüdőrák

Nem kissejtes tüdőrák elsővonalbeli kezelésére a kombinációs terápia ajánlott adagja 75 mg/m² docetaxel, amelyet közvetlenül 75 mg/m² ciszplatin követ 30-60 perces infúzióban. Egy előzetes sikertelen, platinaalapú kemoterápiás kezelést követően a docetaxel monoterápia ajánlott adagja 75 mg/m².

Prostatacarcinoma

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prostatacarcinoma

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

Metasztatikus, hormonszenzitív prostatacarcinoma

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

Gyomor adenocarcinoma

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

Fej-nyaki carcinoma

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

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)
Az inoperábilis, lokálisan előrehaladott fej és nyaki squamosus sejtes carcinoma („squamous cell carcinoma of the head neck” – SCCHN) indukciós kezelésében a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² egyórás infúzióban, melyet 75 mg/m² ciszplatin egyórás infúziója követ az első kezelési napon, majd 5-fluorouracil 750 mg/m²/nap folyamatos infúziója következik 5 napon keresztül. Ez a kezelési séma 4 cikluson keresztül háromhetente ismétlődő. A kemoterápiás kezelést követően a betegeknek sugárkezelésben kell részesülniük.
- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)
A lokálisan előrehaladott (technikailag nem reszekábilis, sebészetileg kis valószínűséggel gyógyítható és szervmegőrző célú) fej- és nyaki squamosus sejtes carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek indukciós kezelésében, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² egyórás intravénás infúzióban az első napon, melyet 100 mg/m² ciszplatin 30 perces – háromórás intravénás infúziója követ, végül naponta 1000 mg/m² 5-fluorouracil követi, folyamatos infúzióban az 1.-től a 4. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismétlik, 3 kezelési cikluson keresztül. A kemoterápiát követően, a betegeket sugárkezeléssel kombinált kemoterápiában kell részesíteni.

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

Az adag módosítása kezelés közben

Általánosságban

A docetaxelt akkor lehet alkalmazni, amikor a neutrophil granulocyták száma legalább 1500 sejt/mm³. Azoknál a betegeknél, akiknél a docetaxel-kezelés alatt lázas neutropenia, több mint egy hétig 500 sejt/mm³ alatti neutrophil granulocytaszám, súlyos vagy kumulatív bőrelváltozás, illetve súlyos perifériás neuropathia jelentkezik, a docetaxel adagját 100 mg/m²-ről 75 mg/m²-re és/vagy 75 mg/m²-ről 60 mg/m²-re kell csökkenteni. Amennyiben 60 mg/m² dózis mellett továbbra is fennállnak ezek a reakciók, akkor abba kell hagyni a kezelést.

Az emlőcarcinoma adjuváns kezelése

Meg kell fontolni a G-CSF primer profilaktikus alkalmazását azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinoma miatti docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid (TAC) adjuváns kezelésben részesülnek. Azoknál a betegeknél, akiknél lázas neutropenia és/vagy neutropeniás fertőzés alakul ki, a docetaxel dózisát az összes soron következő ciklusban 60 mg/m²-re kell csökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 3-as vagy 4-es fokozatú stomatitisben szenvedő betegek adagját 60 mg/m²-re kell csökkenteni.

Ciszplatinnal kombinációban:

Azoknál a betegeknél, akik kezdetben 75 mg/m² docetaxelt kaptak ciszplatinnal kombinációban és akiknek a minimális thrombocytaszám 25 000 sejt/mm³ alá süllyedt a korábbi kezelés során, illetve akiknél lázas neutropenia vagy egyéb súlyos, nem hematológiai toxicitás lép fel, a docetaxel adagját a következő ciklus során 65 mg/m²-re kell csökkenteni. A ciszplatín dózisának módosítására vonatkozóan lásd a megfelelő alkalmazási előírást.

Kapecitabin kombináció esetén

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

A trasztuzumab adagjának módosításával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

Ciszplatín és 5-fluorouracillal kombinációban

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

Amennyiben egymást követő szövődményes neutropeniás események fordulnak elő, a docetaxel adagját 60-ról 45 mg/m²-re kell csökkenteni. 4-es fokozatú thrombocytopenia esetén a docetaxel adagját 75-ről 60 mg/m²-re kell csökkenteni. Amíg a neutrophil fehérvérsejtek száma nem emelkedik újra 1500 sejt/mm³ fölé és a vérlemezkék száma nem emelkedik újra 100 000 sejt/mm³ fölé, a betegeket nem szabad újabb docetaxel kezelési ciklusoknak kitenni. Amennyiben ezek a toxicitások továbbra is fennállnak, a kezelést meg kell szakítani.

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

Toxicitás	Adag beállítás
3-as fokozatú hasmenés	Első esemény: 20%-kal csökkentse az 5-FU adagját Második esemény: ekkor 20%-kal csökkentse a docetaxel adagját.

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

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

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

Különleges betegcsoportok:

Májkárosodásban szenvedő betegek

A 100 mg/m² docetaxel monoterápia során nyert farmakokinetikai adatok alapján azoknál a betegeknél, akiknél két esetben a transzamináz (SGPT (ALAT) és/vagy SGOT (ASAT)) szintje a normálérték felső határának a 1,5-szerese fölé emelkedett, és az alkalikus foszfatázszint pedig 2,5-szer magasabb a normálérték felső határánál, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m² (lásd 4.4 és 5.2 pont). Azon betegek számára, akiknek a szérumbilirubinszintje meghaladja a normálérték felső határát, és/vagy az ALAT- és ASAT-szint 3,5-szer, az alkalikus foszfatáz szint 6-szor nagyobb a normálérték felső határánál, nem javasolt az adag csökkentése – esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

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

Gyermekek és serdülők

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

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

Idősek

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

Az alkalmazás módja

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

4.3 Ellenjavallatok

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

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

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

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

Hematológia

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

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

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

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

Gastrointestinalis reakciók

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

Túlérzékenységi reakciók

A betegeket – különösen az első és a második infúzió alatt – a túlérzékenységi reakciók miatt szoros

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

Bőrreakciók

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

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

Folyadékretenció

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

Légzőrendszeri zavarok

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

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

Májkárosodásban szenvedő betegek

Azokban a 100 mg/m^2 docetaxel monoterápiában részesülő betegekben, akiknél a szérum transzamináz (SGPT (ALAT) és/vagy SGOT (ASAT)) szintek magasabbak, mint a normálérték felső határának 1,5-szerese, az alkalikus foszfatázszint pedig meghaladja a normál érték felső határának 2,5-szeresét, fokozott a súlyos mellékhatások, mint a fatális toxicitás, ezen belül a végzetessé váló szepszis és gastrointestinalis vérzés, továbbá a lázas neutropenia, fertőzések, thrombocytopenia, stomatitis és asthenia kialakulásának a kockázata. Ezért azoknál a betegeknél, akiknél a májfunkciós próbák emelkedett értékeket mutattak, a javasolt docetaxel adag 75 mg/m^2 és meg kell határozni a májfunkciós próbák értékeit az induláskor és minden egyes kezelési ciklus előtt (lásd 4.2 pont.) Azon betegek számára, akiknél a szérum bilirubinszint meghaladja a normálérték felső határát, és/vagy az SGPT (ALAT) és SGOT (ASAT) értéke nagyobb a normálérték felső határának 3,5-szeresénél, és az alkalikus foszfatázszint a normálérték felső határának 6-szorosa fölé emelkedik, nem javasolható az adag csökkentése – esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

A gyomor adenocarcinómában szenvedő betegek kombinált ciszplatin és 5-fluorouracil kezelésénél a

döntő klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél az SGPT (ALAT) és/vagy az SGOT (ASAT) szintje a normálérték felső határának 1,5-szeresénél nagyobb volt, összefüggésben a normálértéknél felső határának 2,5-szeresénél magasabb alkalikus foszfatáz szinttel és a normálérték felső határát meghaladó bilirubinszinttel. Ezeknél a betegeknél nem javasolható az adag csökkentése, esetükben a docetaxel nem alkalmazható, csak igen indokolt esetben.

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek

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

Idegrendszer

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

Kardiotoxicitás

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

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

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

Előzetes kardiológiai vizsgálat javasolt.

Szembetegségek

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

Második elsődleges rosszindulatú daganatok

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

Egyéb

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

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

Az emlőcarcinoma adjuváns kezelésével kapcsolatos további figyelmeztetések

Szövődményes neutropenia

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

Gyomor-bélrendszeri szövődmények

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

Pangásos szívelégtelenség

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

4 vagy több pozitív nyirokcsomó

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

Idősek

Óvatosság szükséges emlőcarcinoma adjuváns kezelésekor

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

Óvatosság kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma adjuváns kezelésekor

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

Óvatosság hormonszenzitív prosztatacarcinoma kezelésekor

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

Óvatosság gyomor adenocarcinoma kezelésekor

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

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

TCF-vel kezelt időseket szigorúan ellenőrizni kell.

Segédanyagok

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

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmatlan.

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

Figyelembe kell venni a központi idegrendszerre gyakorolt lehetséges hatásokat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

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

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

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

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

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

Szoptatás

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

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

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A kezelés ideje alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

- 1312 beteg 100 mg/m², 121 beteg pedig 75 mg/m² docetaxelt kapott monoterápiában.
- 258, doxorubicinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 406, ciszplatinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 92, trasztuzumabbal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 255, kapecitabinnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg.
- 332 (TAX327, prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 1276 (744 a TAX 316 vizsgálatban és 532 a GEICAM 9805 vizsgálatban), doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 300, gyomor adenocarcinómában szenvedő (III. fázisú vizsgálatban 221 beteg és II. fázisú vizsgálatban 79 beteg) ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 174 és 251, fej- és nyaki carcinómában szenvedő, ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 545 (STAMPEDE vizsgálat), prednizonnal vagy prednizolonnal, és ADT-vel kombinált

docetaxel-kezelésben részesült beteg.

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

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

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

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

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

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

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

Az alábbi nemkívánatos gyógyszerhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

Immunrendszeri betegségek és tünetek

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

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

néha fájdalom és onycholysis jellemezi.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

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

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

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

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában DOCETAXEL ZENTIVA 100 mg/m² monoterápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: vérzéses epizódok 3/4 fokozatú thrombocytopeniával

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem kissejtes tüdőcarcinomában DOCETAXEL ZENTIVA 75 mg/m² monoterápia esetén

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

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában doxorubicinnel kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzés (G3/4: 7,8%)		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 91,7%); Anaemia (G3/4: 9,4%); Lázás neutropenia; Thrombocytopenia (G4: 0,8%)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 1,2%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Anorexia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 0,4%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség; Arrhythmia (nem súlyos)	
Érbetegségek és tünetek			Hypotonia

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

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

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

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

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

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 51,5%); Lázás neutropenia (beleértve a lázas neutropeniát antibiotikum alkalmazásával) vagy neutropeniás szepszist	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Paresthesia; fejfájás; ízérzés zavara; Hypoaesthesia	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés; kötőhártyagyulladás	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek	Lymphoedema	

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

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinómában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

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

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

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

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

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinomában prednizonnal vagy prednizolonnal kombinált 75 mg/m² dóziszú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (G3/4: 3,3%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 32%); Anaemia (G3/4: 4,9%)	Thrombocytopenia (G3/4: 0,6%); Lázás neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 1,2%); Ízérzés zavara (G3/4: 0%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés (G3/4: 0,6%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Csökkent baltamra funkció (G3/4: 0,3%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspnoe (G3/4: 0,6%); Köhögés (G3/4: 0%)

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

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

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

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

^a GETUG AFU15 vizsgálatból

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

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

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 5,0%); Stomatitis (G3/4: 6,0%); Hányás (G3/4: 4,2%); Hasmenés (G3/4: 3,4%); Székrekedés (G3/4: 0,5%)	Hasi fájdalom (G3/4: 0,4%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (perzisztáló: <3%); Bőr rendellenességek (G3/4: 0,6%); Köröm rendellenességek (G3/4: 0,4%)		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (G3/4: 0,7%); Arthralgia (G3/4: 0,2%)		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Amenorrhoea (G3/4: NA);		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (G3/4: 10,0%); Láz (G3/4: NA%); Perifériás oedema (G3/4: 0,2%)		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Súlygyarapodás (G3/4: 0%); Súlycsökkenés (G3/4: 0,2%)	

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinómában doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m² dózisú DOCETAXEL ZENTIVA adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknek.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

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

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

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

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

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

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

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

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

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

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

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

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

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

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

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

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

Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma

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

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

Neutropeniás szövődmények

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

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

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

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

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

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

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

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

alkalmaztak, és a betegek 15,6%-ánál, illetve 12,9%-ánál fordult elő profilaktikus G-CSF-kezelés nélkül (lásd 4.2 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása fej és nyaki carcinomában ciszplatinnal és 5fluorouracillal kombinált 75 mg/m²-es dózisú DOCETAXEL ZENTIVA-terápia esetén

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

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

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

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

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

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

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

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

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

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Csontvelőszuppresszió és más hematológiai mellékhatásokat jelentettek.

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

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Beszámoltak anaphylaxiás sokk egyes, néha fatális kimenetelű eseteiről.

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

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

Szembetegségek és szemészeti tünetek

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

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

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Beszámoltak ototoxicitás, halláscsökkenés és/vagy hallásvesztés ritka eseteiről.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Myocardialis infarctus ritka eseteit jelentették.

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

Érbetegségek és tünetek

Ritkán vénás tromboembóliás esetek előfordulásáról számoltak be.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

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

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

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

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

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

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

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

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A korábban besugárzott területeken ritkán jelentkezhet postirradiációs elváltozás.

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

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

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

4.9 Túladagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: taxánok, ATC kód: L01CD 02

Hatásmechanizmus

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

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

Farmakodinámiás hatások

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Emlőcarcinoma

DOCETAXEL ZENTIVA doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinációban: adjuváns terápia

Operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinomás betegek (TAX 316)

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a docetaxel adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-pozitív emlőcarcinomában és KPS (Karnofsky Performance Scale Index) $\geq 80\%$ esetén 18-70 év közötti betegeknél. A pozitív nyirokcsomók száma (1-3, 4+) alapján történő besorolást követően 1491 beteget randomizáltak. Az egyik csoport 50 mg/m² doxorubicin és 500 mg/m² ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m² docetaxelt (TAC csoport), míg a másik csoport 50 mg/m² doxorubicin adását követően 500 mg/m² fluorouracilt és 500 mg/m² ciklofoszfamidot kapott (FAC csoport). Mindkét kezelés háromhetente egy alkalommal történt 6 cikluson keresztül. A docetaxel egyórás infúzióban, a többi gyógyszer intravénás bolusban került beadásra az első napon. A G-CSF szekunder profilaxisként került alkalmazásra azon betegeknél, akiknél szövődményes neutropenia (lázás neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy infekció) lépett fel. A TAC vizsgálati csoportba került betegek antibiotikum profilaxisként napi kétszer 500 mg ciprofloxacint kaptak szájon át, 10 napon át minden ciklus 5. napjától kezdődően vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén és/vagy progeszteron receptor-pozitív betegek mindkét vizsgálati csoportban napi 20 mg tamoxifént kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 69%-ánál, ill. a FAC-kezelést kapók 72%-ánál a helyi irányelveknek megfelelően adjuváns sugárkezelést írtak elő a részvevő intézményekben. Két interim és egy végső elemzést végeztek. Az első interim elemzést 3 évvel azutánra tervezték, hogy a betegek fele beválasztása került. A második interim elemzést 400 DFS esemény regisztrálása után végezték, mely 55 hónapos követésnek felel meg. A végső elemzésre azután került sor, miután minden beteg elérte a 10 éves követési periódust (kivéve akiknél DFS eseményt jelentettek vagy idő előtt elveszték az utánkövetési időszak során). Az elsődleges hatásossági végpont a betegségmentes túlélés (DFS), míg a másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt.

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

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

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

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

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

kapcsolatos összefüggésére utal a FAC-kezeléssel összehasonlítva

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

Egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat adatai alátámasztják a DOCETAXEL ZENTIVA adjuváns alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinómában olyan betegek esetén, akik alkalmasak a kemoterápiára. Ezerhatvan, olyan beteget randomizáltak 50 mg/m² doxorubicin és 500 mg/m² ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m² DOCETAXEL ZENTIVA (539 beteg a TAC-karon) vagy 50 mg/m² doxorubicin adását követően 500 mg/m² fluorouracil és 500 mg/m² ciklofoszfamid (521 beteg a FAC-karon) adjuváns terápiájaként történő adására, akik operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinómában szenvednek, és akiknél az 1998-as St. Gallen kritériumok szerint (tumor méret > 2 cm és/vagy negatív ER és PR és/vagy magas szövettani/nuclear grade (grade 2-3) és/vagy <35 év) magas a relapszus kockázata. Mindkét kezelés háromhetente egy alkalommal történt, 6 cikluson keresztül. A DOCETAXEL ZENTIVA egyórás infúzióban, a többi gyógyszer intravénás bolusban került beadásra az első napon, háromhetente. Primer profilaxisként G-CSF-kezelést rendeltek el a TAC-karon, miután 230 beteget randomizáltak. A 4-es fokozatú neutropenia, a lázas neutropenia és a neutropeniás fertőzés incidenciája csökkent azoknál a betegeknél, akik primer G-CSF profilaxisban részesültek (lásd 4.8 pont). A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén- és/vagy progeszteron-receptor pozitív tumoros betegek mindkét vizsgálati karon napi 20 mg tamoxifént kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 57,3%-ánál, ill. a FAC-kezelésben részesülők 51,2%-ánál a részvevő intézmények helyi irányelveinek megfelelően adjuváns sugárkezelést alkalmaztak.

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

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

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

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

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

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

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

Beteg alcsoportok	Betegek száma a TAC-csoportban	Betegségmentes túlélés	
		Relatív hazard*	95%-os CI
Összesen	539	0,68	0,49-0,93
Életkor szerinti 1-es kategória			
<50 év	260	0,67	0,43-1,05
≥50 év	279	0,67	0,43-1,05
Életkor szerinti 2-es kategória			
<35 év	42	0,31	0,11-0,89
≥35 év	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreceptor státusz			
Negatív	195	0,7	0,45-1,1
Pozitív	344	0,62	0,4-0,97
Tumor mérete			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Szöveti grade			
Grade 1 (ide tartozik a meg nem határozott grade is)	64	0,79	0,24-2,6
Grade 2	216	0,77	0,46-1,3
Grade 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopauza státusza			
Premenopauza	285	0,64	0,40-1
Postmenopauza	254	0,72	0,47-1,12

*az 1-nél kisebb relatív hazard (TAC/FAC) a TAC-kezelés hosszabb betegségmentes túléléssel kapcsolatos összefüggésére utal a FAC-kezeléssel összehasonlítva.

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin és ciklofoszfamid

CI = konfidencia intervallum, ER = ösztrogén-receptor

PR = progeszteron-receptor

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

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

faktoral.

DOCETAXEL ZENTIVA monoterápia

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkilálószerre nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő beteget vizsgáltak, akik az ajánlott 100 mg/m² docetaxelt kapták három hetente egyszer.

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

Antraciklinre nem reagáló betegeknek a docetaxelt mitomicin-C és vinblasztin kombinációjával hasonlították össze (12 mg/m² hat hetente és 6 mg/m² három hetente). A docetaxel hatására nőtt a válaszarány (33% szemben 12%, $p < 0,0001$), és a progresszióig eltelt idő (11 hétről 19 hétre, $p = 0,0004$), valamint az teljes túlélés (9 hónapról 11 hónapra, $p = 0,01$).

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

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

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

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

DOCETAXEL ZENTIVA doxorubicinnal kombinációban

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

- A progresszióig eltelt idő szignifikánsan hosszabb volt az AT-, mint az AC-karon, $p = 0,0138$. A progresszióig eltelt medián idő 37,3 hét volt az AT-karon (95% CI: 33,4-42,1), és 31,9 hét az AC-karon (95% CI: 27,4-36,0).
- Az átlagos válaszarány szignifikánsan magasabb volt az AT-karon, mint az AC-karon, $p = 0,009$. Az átlagos válaszarány 59,3% volt az AT-karon (95% CI: 52,8 - 65,9), és 46,5% az AC-karon (95% CI: 39,8-53,2).

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

az AC-karon 4 betegnél történt (1 betegnél szeptikus sokk miatt, 3 betegnél pangásos szívelégtelenség miatt).

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

DOCETAXEL ZENTIVA trasztuzumabbal kombinációban

A docetaxel trasztuzumabbal kombinációban történő alkalmazását olyan metasztatikus emlőcarcinomás betegeknél vizsgálták, akiknél a daganat HER2 overexpressziót mutatott, és akik előzetesen még nem részesültek metasztatikus betegség elleni kemoterápiás kezelésben. 186 beteg randomizálása történt trasztuzumabbal vagy anélkül adott docetaxel (100 mg/m²) kezelésre; a betegek 60%-a részesült előzetes antraciklin alapú adjuváns kemoterápiában. A trasztuzumab docetaxellel együtt történő alkalmazása attól függetlenül hatékony volt, hogy a betegek előzetesen kaptak-e adjuváns antraciklint vagy nem. A HER2 pozitivitás meghatározására alkalmazott elsődleges módszer ebben a kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatban az immunhisztokémia volt (IHC). A betegek kisebb részében fluoreszcensz in-situ hibridizációt végeztek (FISH). A vizsgálatban a betegek 87%-a bizonyult az IHC alapján 3+ betegségben szenvedőnek és a beválasztott betegek 95%-a volt IHC 3+ és/vagy FISH pozitív. A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összesítve:

Paraméter	docetaxel és trasztuzumab ¹ n = 92	docetaxel ¹ n = 94
Válaszarány (95%-os CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
A reagálás középideje (hónap) (95%-os CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
A progresszióig eltelt medián idő (hónap) (95%-os CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
A túlélés medián ideje (hónap) (95%-os CI)	30,5 ² (26,8-nm)	22,1 ² (17,6-28,9)

“nm”: nem megbecsülhető vagy még nem érték el

¹teljes analízis csoport (intent-to-treat, kezelendő)

²A túlélés becsült medián ideje

DOCETAXEL ZENTIVA kapecitabinnal kombinációban

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

Nem kissejtes tüdőrák

Előzetes kemoterápiás kezelésben részesült betegek, sugárterápiával vagy anélkül

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

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

DOCETAXEL ZENTIVA platina származékokkal kombinációban előzetes kemoterápiában nem részesült betegeknek

Egy III. fázisú vizsgálatban 1218 olyan IIIB vagy IV stádiumú nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő beteget vizsgáltak 70%-os, vagy annál nagyobb KPS-el, akik előzőleg nem kaptak kemoterápiás kezelést. A betegeket a következő csoportokba randomizálták: docetaxel (T) 75 mg/m² egyórás infúzióban, amit közvetlenül 75 mg/m² dózisú ciszplatinnal (Cis) követ 30-60 perces infúzióban háromhetente; docetaxel (T) 75 mg/m² egyórás infúzióban karboplatinval kombinációban (AUC 6 mg/ml×min) 30-60 perces infúzióban három hetente (TCis), illetve vinorelbin (V) 25 mg/m² 6-10 perces infúzióban az 1., 8., 15. és 22. napon a ciklus első napján adott 100 mg/m² ciszplatinnal kombinációban 4 hetenként (VCis).

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

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

*A többszörös összehasonlításokhoz korrigálva, és a statifikációs tényezőkhez (a betegség stádiuma, a kezelési régió) korrigálva, az értékelhető betegcsoport alapján.

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

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

Prosztat carcinoma

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma

A docetaxel prednizonnal vagy prednizolonnal való kombinációjának biztonságosságát és hatásosságát metastatikus kasztrációrezisztens prosztatarákban szenvedő betegek esetében randomizált multicentrikus III. fázisú vizsgálatban (TAX 327) értékelték. Az 1006 betegből azokat, akiknél a

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

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

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

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

<i>Végpont</i>	<i>Docetaxel háromhetente</i>	<i>Docetaxel hetente</i>	<i>Mitoxantron háromhetente</i>
<i>Betegek száma</i>	335	334	337
<i>A túlélés medián ideje (hónap)</i>	18,9	17,4	16,5
<i>95%-os CI</i>	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
<i>Relatív hazard</i>	0,761	0,912	--
<i>95%-os CI</i>	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
<i>p-érték[†]*</i>	0,0094	0,3624	--
<i>Betegek száma</i>	291	282	300
<i>PSA** válasz arány (%)</i>	45,4	47,9	31,7
<i>95%-os CI</i>	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
<i>p-érték*</i>	0,0005	0,0001	--
<i>Betegek száma</i>	153	154	157
<i>Fájdalom válasz arány (%)</i>	34,6	31,2	21,7
<i>95%-os CI</i>	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
<i>p-érték*</i>	0,0107	0,0798	--
<i>Betegek száma</i>	141	134	137
<i>Tumor válaszarány (%)</i>	13,1	8,2	6,6
<i>95%-os CI</i>	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
<i>p-érték*</i>	0,1112	0,5853	--

[†]Réteges log rang-próba

*Statisztikai szignifikancia küszöb=0,0175

**PSA: Prostatata specifikus antigén

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

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

Metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinoma

STAMPEDE vizsgálat

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

Összesen 1776 férfit soroltak be az alábbi kezelési karokra:

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

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

kombinációban alkalmazták, folyamatosan.

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

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

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

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

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

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

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

CHAARTED vizsgálat

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

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

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

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

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

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

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

Válaszarány változói: Fisher-féle egzakt próba

* p-érték leíró céllal.

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

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

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

Gyomor adenocarcinoma

Egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált vizsgálatot végeztek, hogy kiértékeljék a docetaxel biztonságosságát és a hatásosságát, metasztatikus gyomor adenocarcinómában – beleértve a gastroesophagealis junkció adenocarcinómáját – szenvedő betegek kezelésénél, akik korábban a metasztatikus betegségre kemoterápiás kezelésben nem részesültek. 445 beteget kezeltek összesen, akiknél a KPS >70 volt. A kezelés ciszplatinnal (C) (75 mg/m² az első napon) és 5-fluorouracillal (F) (750 mg/m² naponta 5 napig) kombinált docetaxellel (T) (75 mg/m² az első napon) történt, vagy ciszplatinnal 100 mg/m² az első napon) és 5-fluorouracillal (1000 mg/m² naponta 5 napig). A kezelési ciklus időtartama 3 hét volt a TCF-karon és 4 hét a CF-karon. A TCF-karon az alkalmazott kezelési ciklusok medián száma betegenként 6 volt (1 és 16 között), míg a CF-karon 4 volt (1 és 12 között). Az elsődleges végpont a progresszióig eltelt idő volt. A progresszió kockázatsökkenése 32,1% volt és összefüggött egy szignifikánsan hosszabb progresszióig eltelt idővel ($p = 0,0201$), a TCF-kar javára. A teljes túlélés, a mortalitás kockázatának 22,7%-os csökkenésével együtt szintén szignifikánsan hosszabb volt ($p = 0,0201$), a TCF-kar javára. A hatásossági eredményeket a következő táblázatban foglalták össze.

A docetaxel hatásossága gyomor adenocarcinómában szenvedő betegek kezelésében

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

*Nem rétegzett log rang-próba

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

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

Összességében, az életminőség (QoL) és a klinikai előnyre utaló eredmények következetesen javulást mutattak a TCF kezelési csoport előnyére. A TCF-el kezelt betegeknél hosszabb idő telt el a QLQ-C30 kérdőív szerint ($p = 0,0121$) az általános egészségi állapot 5%-os biztos romlásáig és hosszabb idő telt el a Karnofsky-féle teljesítmény állapot ($p = 0,0088$) biztos romlásáig a CF-vel kezelt betegekkel összehasonlítva.

Fej- és nyaki carcinoma

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)

Egy III. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban (TAX323) a

docetaxel indukciós kezelés hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták fej- és nyaki squamosus carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek esetén. Ebben a vizsgálatban 358 inoperábilis, lokálisan előrehaladott SCCHN-ben szenvedő, 0-ás vagy 1-es WHO performance statusú beteget randomizáltak a két kezelési kar egyikébe. A docetaxel-karon a betegek 75 mg/m² docetaxel (T), majd 75 mg/m² ciszplatint (P), végül 750 mg/m² 5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót kaptak naponta, 5 napon keresztül. Ezt a kezelési protokoll szerinti kezelést három hetes ciklusokban, 4 kezelési cikluson keresztül alkalmazták abban az esetben, ha 2 ciklust követően legalább csekély választ (a tumor kétdimenziós módszerrel vizsgált méretének $\geq 25\%$ -os csökkenése) tapasztaltak. A kemoterápiás kezelés befejezését követően minimum 4, maximum 7 héttel, azok a betegek, akiknek a betegsége nem progrediált, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően (PF/RT) alkalmazott sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek. Az összehasonlító karon szereplő betegek 100 mg/m² ciszplatint (P) és 1000 mg/m² 5-fluorouracilt (F) kaptak naponta (PF) 5 napon keresztül. Ezt a kezelési protokoll szerinti kezelést három hetes ciklusokban, 4 kezelési cikluson keresztül alkalmazták abban az esetben, ha 2 ciklust követően legalább csekély választ (a tumor kétdimenziós módszerrel vizsgált méretének $\geq 25\%$ -os csökkenése) tapasztaltak. A kemoterápiás kezelés befejezését követően minimum 4, maximum 7 héttel, azok a betegek, akiknek a betegsége nem progrediált, 7 hétig az intézményi előírásoknak megfelelően alkalmazott (PF/RT) sugárterápiás kezelésben (RT) részesültek. A locoregionalis besugárzást vagy hagyományos dózisokkal (1,8 Gy 2,0 Gy napi egyszer 5 napon keresztül, 66-70 Gy teljes adag eléréséig) vagy gyorsított/hiperfracionált sugárkezeléssel (naponta kétszer, a besugárzások között 6 óra szünettel, öt napon keresztül) végezték. A gyorsított séma esetén 70 Gy, a hiperfracionált kezelés esetén 74 Gy volt az ajánlott teljes sugárdózis. A TPF-karon szereplő betegek 10 napon keresztül napi kétszer, szájon át alkalmazott 500 mg ciprofloxacinnal antibiotikum profilaxisban részesültek, melyet minden egyes ciklus 5. napján kezdtek el vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A vizsgálat elsődleges végpontjaként a progressziómentes túlélés (PFS) szignifikánsan hosszabb volt a TPF-karon kezelt betegek esetén a PF-karral összehasonlítva, $p = 0,0042$ (medián PFS: 11,4 vs 8,3 hónap) 33,7 hónapos (medián érték) utánkövetési időszak esetén. A teljes túlélés medián ideje, mely a mortalitás kockázatának 28%-os csökkenésével ($p = 0,0128$) járt, szintén szignifikánsan hosszabb volt a TPF-karon, mint a PF-karon (teljes túlélés medián ideje: 18,6 vs 14,5 hónap). A hatásossági eredmények a következő táblázatban vannak összefoglalva.

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

Végpont	Docetaxel+Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Medián progressziómentes túlélés (hónap) (95%-os CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Korrigált relatív hazard (95%-os CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-érték	0,0042	
Túlélés medián ideje (hónap) (95%-os CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-érték	0,0128	
A legjobb összesített válasz a kemoterápiára (%) (95%-os CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-érték	0,006	
A legjobb összesített válasz a vizsgálati kezelésre [kemoterápia+/- sugárterápia] (%)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	

A válasz medián időtartama a kemoterápia + sugárterápiára (95%-os CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-érték	0,0457	

Egynél kisebb relatív hazard a docetaxel + ciszplatín + 5-FU kombinációjának kedvez.

* Cox model (az elsődleges daganat területéhez, T és N klinikai stádiumokhoz és a WHO performance státuszhoz korrigálva)

** Nem rétegzett log rang-próba

*** Khí-négyzet teszt

Életminőségi paraméterek

A TPF-fel kezelt betegek jelentősen kevesebb romlást tapasztaltak az általános egészségügyi állapotra utaló eredmények vonatkozásában, mint a PF kezelésben részesülő betegek ($p = 0,01$, az EORTC QLQ-C30 skálát alkalmazva).

Klinikai előny paraméterek

A performance status skála, melynek a fej- és nyak alsóskáláját alkalmazták annak megállapítására, hogy milyen a beszéd érthetősége, étkezés nyilvános helyen, szokványos táplálkozás lehetősége, szignifikánsan kedvezőbb értékeket mutatott a TPF-karon szereplő betegek esetén, mint a PF-karon lévőkénél.

A WHO performance status szerint az állapotromlás első jeléig eltelt medián idő szignifikánsan hosszabb volt a TPF-kar esetén mint a PF-karnál. A kezelés ideje alatt a fájdalomintenzitást mérő skála értéke szerint mindkét kezelési csoportban javulás mutatkozott, mely megfelelő fájdalomcsillapításra utal.

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

A docetaxel indukciós kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, multicentrikus, nyílt elrendezésű, III. fázisú klinikai vizsgálatban (TAX324) értékelték lokálisan előrehaladott fej- és nyaki squamosus carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek esetén. Ebben a vizsgálatban, 501 lokálisan előrehaladott SCCHN-ben szenvedő, 0-ás vagy 1-es WHO performance statusú beteget randomizáltak a két kezelési kar egyikébe. A vizsgálati betegpopuláció olyan betegekből állt, akik technikailag nem reszekábilis daganatos betegségben szenvedtek, sebészetiileg kis valószínűséggel voltak gyógyíthatók és akiknél célként szerepelt a szerv megőrzése. A biztonságosság és a hatásosság értékelése kizárólag a túlélési végpontok alapján történt és a szerv megőrzésének sikerességét formálisan nem értékelték. A docetaxel-karon lévő betegek, az első napon 75 mg/m^2 docetaxelt (T) kaptak intravénás infúzióban, majd 100 mg/m^2 ciszplatint (P) 30 perces – háromórás intravénás infúzió formájában, végül naponta 1000 mg/m^2 5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót az 1-től a 4. napig. Ezt a kezelési protokoll szerinti kezelést háromhetenként ismételték, 3 kezelési cikluson keresztül. Minden nem progresszív betegségben szenvedő beteg, a protokollnak megfelelően (TPF/CRT), kemoterápiával kombinált sugárkezelésben részesült (CRT). Az összehasonlító karon szereplő betegek 100 mg/m^2 ciszplatint (P) kaptak az első napon, 30 perces – háromórás intravénás infúzió formájában, majd 1000 mg/m^2 5-fluorouracil (F) folyamatos infúziót kaptak az 1-től az 5. napig. Ezt a kezelési protokoll szerinti kezelést háromhetenként ismételték, 3 kezelési cikluson keresztül. Minden nem progresszív betegségben szenvedő beteg, a protokollnak megfelelően (PF/CRT), CRT-kezelésben részesült. Az indukciós kemoterápia legutolsó ciklusának kezdetétől számított minimum 3, maximum 8 héttel (a legutolsó ciklus 22.napjától 56. napjáig), mindkét kezelési karon lévő betegek, 7 hetes CRT-kezelésben részesültek. A sugárkezelés alatt, hetenként karboplatint (AUC 1,5) alkalmaztak egy órás intravénás infúzió formájában, maximum 7 adag eléréséig. A besugárzást nagy energiájú készülékkel, napi egyszeri frakcionálással biztosították (2 Gy naponta egyszer, hetente 5 napon keresztül, hét hétig, 70-72 Gy teljes adag eléréséig). Bármikor mérlegelhető a CRT-kezelést követően a betegség elsődleges előfordulási helyén és/vagy nyakon történő sebészeti beavatkozás. Minden docetaxel-karon szereplő beteg profilaktikus antibiotikum-kezelésben részesült. A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontjaként a teljes túlélés (OS), a mortalitás kockázatának 30%-os csökkenésével (relatív hazard (HR) = 0,70, 95%-os konfidencia intervallum (CI) = 0,54 – 0,90), szignifikánsan hosszabb volt (log

rang-próba, $p = 0,0058$) a docetaxelt tartalmazó kezelési séma esetén a PF-karral összehasonlítva (teljes túlélés medián ideje: 70,6 vs 30,1 hónap), egy átlagos 41,9 hónapos követési időszak esetén. A másodlagos végpont, PFS, 29%-os kockázatsökkenést mutatott a progresszió vagy halál tekintetében és 22 hónapos javulást a PFS medián idejét illetően (TPF-re 35,5 hónap és a PF-re 13,1). Ez szintén statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, 0,71-es HR; 95%-os CI 0,56-0,90; log-rank teszt $p = 0,004$. A hatásossági eredményeket a következő táblázat mutatja be:

A docetaxel hatásossága indukciós kezelés esetén, lokálisan előrehaladott SCCHN-ben szenvedő betegek kezelésében(kezelendő – intention-to-treat – értékelés)

Végpont	docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Teljes túlélés medián ideje (hónapok) (95%-os CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Relatív hazard: (95%-os CI) *p-érték	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
PFS medián ideje (hónapok) (95%-os CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 – 20,2)
Relatív hazard: (95%-os CI) **p-érték	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
A legjobb összesített válasz a kemoterápiára (CR+PR) (%) (95%-os CI) ***p-érték	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
A legjobb összesített válasz (CR + PR) a vizsgálati kezelésre [kemoterápia +/- sugárkezeléssel kombinált kemoterápia] (%) (95%-os CI) ***p-érték	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Egynél kisebb relatív hazard a docetaxel + ciszplatin + fluorouracil kombinációjának kedvez.

* Nem korrigált rétegzett log rang-próba

** Nem korrigált rétegzett log rang-próba, többszörös összehasonlításra nem korrigálva

*** Khí-négyzet teszt, többszörös összehasonlításhoz nem korrigálva

NA - nem értelmezhető

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a DOCETAXEL ZENTIVA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőcarcinoma, nem kissejtes tüdőcarcinoma, prosztatacarcinoma, gyomorcarcinoma továbbá feji és nyaki carcinoma esetén, kivéve a II-es és III-as típusú kevésbé differenciált nasopharyngealis carcinomát (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A docetaxel farmakokinetikai tulajdonságait daganatos betegeknél végzett I.f ázisú vizsgálatokban 20-115 mg/m²-es adagolás mellett határozták meg. A docetaxel kinetikai profilja dózistól független, és a három eloszlási teres farmakokinetikai modellnek felel meg, az alfa fázisra 4 perces, a béta fázisra 36 perces, a gamma fázisra pedig 11,1 órás felezési idővel. A késői szakasz részben annak

tulajdonítható, hogy a docetaxel viszonylag lassan áramlik ki a perifériás eloszlási térből.

Eloszlás

A 100 mg/m²-es adag egyórás infúzióban történő alkalmazása után 3,7 mikrogramm/ml-es átlagos plazmacsúcsszintet kaptak, a megfelelő AUC pedig 4,6 óra×mikrogramm/ml volt. A teljes test clearance medián értéke 21 l/h/m², a dinamikus egyensúlyi (steady state) megoszlási téré pedig 113 l volt. A teljestest-clearance interindividuális variabilitása megközelítőleg 50%-os volt. A docetaxel több mint 95%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

Elimináció

Három daganatos betegnél végeztek vizsgálatot ¹⁴C-docetaxellel. A docetaxel a terc-butil-észter csoport citokróm P450 által mediált oxidatív metabolizmusát követően a vizelettel és a széklettel ürült. Hét napon belül a vizeletben és a székletben a beadott radioaktív mennyiség 6%-át, illetve 75%-át mutatták ki. A radioaktív mennyiség mintegy 80%-a az első 48 órában a széklettel ürült egy fő inaktív metabolit és további három inaktív metabolit formájában. Változatlan formában a gyógyszer csak nagyon kis mennyisége távozott.

Különleges betegcsoportok

Kor és nem

577 beteg bevonásával végeztek a docetaxellel populációs farmakokinetikai analízist. A modell által becsült farmakokinetikai paraméterek nagyon közel álltak az I. fázisú vizsgálatok alapján becsült értékekhez. A docetaxel farmakokinetikai tulajdonságait nem módosította a beteg kora vagy neme.

Májkárosodás

Kis számú beteg (n = 23) esetében, akik enyhe, illetve közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedtek (ALAT, ASAT ≥ 1,5x és az alkalikus foszfatáz ≥ 2,5× nagyobb mint a normál érték felső határa) a teljes clearance átlagosan 27%-kal csökkent (lásd 4.2 pont).

Folyadékretenció

Enyhe vagy közepes fokú folyadékretenció esetén a docetaxel-clearance nem változott, súlyos folyadékretencióban szenvedő betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Kombinált kezelés

Doxorubicin

Kombinált kezelés esetén a docetaxel nem befolyásolja a doxorubicin clearance-ét és a doxorubicinol (doxorubicin metabolit) plazmaszintjét. A docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid farmakokinetikáját az együttes alkalmazásuk nem befolyásolta.

Kapecitabin

A kapecitabin és a docetaxel farmakokinetikai kölcsönhatására vonatkozó I. fázisú vizsgálat eredményei szerint a kapecitabin nem befolyásolja a docetaxel farmakokinetikai tulajdonságait (c_{ma} és AUC), míg a docetaxel sem befolyásolja a kapecitabin fő metabolitja, az 5-DFUR farmakokinetikai tulajdonságait.

Ciszplatin

Ciszplatinnal kombinációban alkalmazva, a docetaxel clearance-e hasonló volt a monoterápiában mért értékhez. Röviddel a docetaxel infúzió után alkalmazott ciszplatin farmakokinetikai profilja hasonló a monoterápiában alkalmazott ciszplatin profiljával.

Ciszplatin és 5-fluoruracil

A docetaxel, ciszplatin és 5-fluoruracil kombinált alkalmazása 12, szolid tumoros betegnél, nem befolyásolta az egyes gyógyszerek farmakokinetikáját.

Prednizon és dexametazon

A prednizolon farmakokinetikára gyakorolt hatását docetaxel alkalmazásakor 42 betegnél vizsgálták a szokásos dexametazon premedikáció mellett.

Prednizolon

Nem észlelték a prednizolonnak a docetaxel farmakokinetikájára gyakorolt hatását.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A docetaxel karcinogén potenciálját nemvizsgálták.

A docetaxel *in vitro* micronucleus és kromoszóma aberrációs próbákban a CHO-K1 sejtekben, és *in vivo* micronucleus teszt során egérben mutagénnek bizonyult. Az Ames-tesztben vagy a CHO/HGPRT génmutációs assay-ben viszont nem váltott ki mutagén hatást. Ezek az eredmények összhangban állnak a docetaxel farmakológiai aktivitásával.

A rágsálókban végzett toxicitási vizsgálatokban észlelt, a herékre gyakorolt nemkívánatos hatások arra utalnak, hogy a docetaxel a férfiak nemzőképességét károsíthatja.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Poliszorbát 80
Vízmentes etanol
Citromsav

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg
3 év

Az injekciós üveg felnyitása után

Minden injekciós üveg csak egyszeri használatra alkalmas és felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felbontás követő tárolási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége.

Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően

Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni és a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a feloldást / hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

A docetaxel infúziós oldatot ajánlás szerint hozzáadva az infúziós zsák tartalmához, az oldat 25°C alatt tárolva 6 órán keresztül stabil marad. Hat órán belül fel kell használni (beleértve azt az egy órás időtartamot is, ameddig az intravénás infúzió beadása tart).

Az ajánlások szerint elkészített infúziós oldat felhasználás alatti fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes infúziós zsákban, 2-8°C között, 48 óráig tárolva igazolták.

A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

8 ml koncentrátumot tartalmazó 15 ml-es átlátszó (I-es típusú) injekciós üveg kék alumínium kupakkal és kék műanyag lepatintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 db injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A DOCETAXEL ZENTIVA daganatellenes szer, ezért a többi potenciálisan toxikus vegyülethez hasonlóan a DOCETAXEL ZENTIVA oldat kezelése és elkészítése során óvatosságra van szükség. Kesztyű használata javasolt.

Amennyiben a DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a nyálkahártyákkal, akkor azokat vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

Az infúziós oldat elkészítése

NE használjon egyéb olyan docetaxel tartalmú gyógyszerkészítményt ezzel a gyógyszerrel együtt (DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).

A DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot NEM szükséges oldószerszel előzetesen feloldani, a készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra.

Minden egyes injekciós üveg egyszeri felhasználásra alkalmas és azonnal fel kell használni.

Amennyiben az injekciós üvegeket hűtve tárolják, a szükséges mennyiségű DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt felhasználás előtt 5 percig tartsa 25°C alatt. Szükséges lehet több DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátum alkalmazása a szükséges adag beadásához. Aseptikus körülmények között, kalibrált 21G tűvel ellátott fecskendővel vegye ki a DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátum szükséges mennyiségét.

A „DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml”-tartalmazó injekciós üvegben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.

A DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátumot 5%-os glükóz oldatot vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba kell injektálni egyszeri injektálással (egy beszúrással).

Amennyiben 200 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, alkalmazzon nagyobb infúziós térfogatot annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne haladja meg.

Az infúziós zsákban vagy palackban lévő infúziós oldatot kézzel, ringató mozdulatokkal össze kell keverni.

Az infúziós zsákban lévő oldatot 25°C alatt tárolva, 6 órán belül fel kell használni, melybe beleértendő az 1 óras időtartam amíg a beteg az infúziót kapja.

Mint minden parenterális készítményt, a DOCETAXEL ZENTIVA infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/07/384/005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. április 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. április 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) az erre a termékre vonatkozó PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

A frissített kockázatkezelési tervet 2019. október 31-ig kell benyújtani.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
DOBOZ/DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE

DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz trihidrát formájában.

20 mg docetaxel 1 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 80, vízmentes etanol (további információkért lásd a betegtájékoztatót), és citromsav.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg

- 20 mg/1 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Infúziós oldathoz adható.

FIGYELMEZTETÉS: Szívja ki az injekciós üvegből a docetaxel-koncentrátum (20 mg/ml) szükséges mennyiségét és adja közvetlenül az infúziós oldathoz. Lásd a mellékelt elkészítési útmutatót.

Egyszer használatos injekciós üveg.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

CYTOTOXIKUS

A kezelés csak a citotoxikus gyógyszerek használatában járatos szakorvos felügyelete mellett végezhető.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Felhasználhatósági időtartam az infúziós zsákban: lásd a betegtájékoztatóban.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt mennyiséget az előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/07/384/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK
INJEKCIÓS ÜVEG /DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml steril koncentrátum
docetaxel
intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Vízmentes etanolt tartalmaz (lásd a betegtájékoztatót)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
DOBOZ/DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4ml

1. A GYÓGYSZER NEVE

DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz trihidrát formájában.

80 mg docetaxel 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 80, vízmentes etanol (további információkért lásd a betegtájékoztatót), és citromsav.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg

- 80 mg/4 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Infúziós oldathoz adható.

FIGYELMEZTETÉS: Szívja ki az injekciós üvegből a docetaxel-koncentrátum (20 mg/ml) szükséges mennyiségét és adja közvetlenül az infúziós oldathoz. Lásd a mellékelt elkészítési útmutatót.

Egyszer használatos injekciós üveg.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

CYTOTOXIKUS

A kezelés csak a citotoxikus gyógyszerek használatában járatos szakorvos felügyelete mellett végezhető.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Felhasználhatósági időtartam az infúziós zsákban: lásd a betegtájékoztatóban.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt mennyiséget az előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/07/384/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK
INJEKCIÓS ÜVEG /DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml steril koncentrátum
docetaxel
intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Vízmentes etanolt tartalmaz (lásd a betegtájékoztatót)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
DOBOZ/DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE

DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz trihidrát formájában.

160 mg docetaxel 8 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 80, vízmentes etanol (további információkért lásd a betegtájékoztatót), és citromsav.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg

- 160 mg/8 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Infúziós oldathoz adható.

FIGYELMEZTETÉS: Szívja ki az injekciós üvegből a docetaxel-koncentrátum (20 mg/ml) szükséges mennyiségét és adja közvetlenül az infúziós oldathoz. Lásd a mellékelt elkészítési útmutatót.

Egyszer használatos injekciós üveg.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

CYTOTOXIKUS

A kezelés csak a citotoxikus gyógyszerek használatában járatos szakorvos felügyelete mellett végezhető.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Felhasználhatósági időtartam az infúziós zsákban: lásd a betegtájékoztatóban.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt mennyiséget az előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/07/384/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
INJEKCIÓS ÜVEG /DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml steril koncentrátum
docetaxel
intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Vízmentes etanolt tartalmaz (lásd a betegtájékoztatót)

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára
DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, kórházi gyógyszerészhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a DOCETAXEL ZENTIVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a DOCETAXEL ZENTIVA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a DOCETAXEL ZENTIVA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a DOCETAXEL ZENTIVA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a DOCETAXEL ZENTIVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A gyógyszer neve DOCETAXEL ZENTIVA. A DOCETAXEL ZENTIVA hatóanyaga a docetaxel, amit a tiszafa leveléből állítanak elő.

A docetaxel a taxoidok csoportjába tartozó daganatellenes gyógyszer.

A DOCETAXEL ZENTIVA infúziót kezelőorvosa a rosszindulatú emlődaganat, a tüdődaganat bizonyos formájának (nem kissejtés tüdőrák), prosztatata- gyomor- vagy fej- és nyaki daganat kezelésére rendelte Önnek.

- Az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA önmagában vagy doxorubicinnal, trasztuzumabbal, illetve kapecitabinnal együtt alkalmazható.
- Nyirokcsomó érintettséggel járó korai vagy nyirokcsomó érintettség nélküli emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- A tüdődaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztatadaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.
- Áttétet képező gyomordaganat kezelésére, a DOCETAXEL ZENTIVA ciszplatín és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.
- Fej- és nyaki daganat kezelésére, a DOCETAXEL ZENTIVA ciszplatín és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.

2. Tudnivalók a DOCETAXEL ZENTIVA alkalmazása előtt

Ön nem kaphat DOCETAXEL ZENTIVA-t

- ha allergiás (túlérzékeny) a docetaxelre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

- ha a fehérvérsejt száma túl alacsony.
- ha súlyos májbetegségben szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Minden DOCETAXEL ZENTIVA-kezelés előtt vérvizsgálatokat fognak Önnél végezni, hogy ellenőrizzék, a DOCETAXEL ZENTIVA-kezeléshez szükséges számú vértesttel és megfelelő májműködéssel rendelkezik-e. Fehérvérsejt rendellenesség esetén, ezzel összefüggő lázat vagy fertőzést tapasztalhat.

Tájékoztassa azonnal kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha hasi fájdalom vagy hasi érzékenység, hasmenés, végbélvérzés, véres széklet vagy láz fordul elő Önnél. Ezek a tünetek egy súlyos emésztőrendszeri toxicitás első jelei lehetnek, amely halálos lehet. Kezelőorvosának azonnal foglalkoznia kell ezekkel.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha látási problémái vannak. Látási problémák, különösen homályos látás esetén azonnal meg kell vizsgálni a szemét és a látását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha korábbi paklitaxel-kezeléskor allergiás reakciói alakultak ki.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha szívproblémái vannak.

Ha Önnél heveny vagy rosszabbodó tüdőprobléma (láz, légszomj vagy köhögés) alakul ki, kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Kezelőorvosa azonnal leállíthatja az Ön kezelését.

A DOCETAXEL ZENTIVA infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazon) kell szednie a DOCETAXEL ZENTIVA infúzió egyes mellékhatásai, elsősorban az allergiás reakciók és a folyadékviSSzatartás (a kéz és a láb duzzanata, testtömeg-növekedés) lehető legkisebbre történő csökkentése érdekében.

A kezelés során a vérsejtek számának fenntartása céljából egyéb gyógyszerek adására lehet szükség.

Súlyos bőrreakciókat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxikus epidermális nekrolízist (TEN), és akut generalizált exantematózus puszulózist (AGEP) jelentettek a Docetaxel Zentiva-val kapcsolatban:

- SJS/TEN tünetei lehetnek a hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőrre bármely részén (köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén), kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.
- AGEP tünete lehet a bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés (a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve), valamint lázzal járó hólyagos elváltozások.

Ha Önnél súlyos bőrreakciók vagy a fentiek bármelyike jelentkezik, azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A DOCETAXEL ZENTIVA alkoholt tartalmaz. Beszélje meg kezelőorvosával, ha Ön alkoholfüggőségben, epilepsziában vagy májkárosodásban szenved. Lásd még a „A DOCETAXEL ZENTIVA etanolt (alkohol) tartalmaz” pontot alább.

Egyéb gyógyszerek és a DOCETAXEL ZENTIVA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a kórházi gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a véná nélkül kapható készítményeket is. Ez azért szükséges,

mert lehet hogy a DOCETAXEL ZENTIVA vagy egyéb alkalmazott készítmény nem a vártnak megfelelően hat, és nagyobb valószínűséggel jelentkezhet Önnél mellékhatás. A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Kérje kezelőorvosa tanácsát mielőtt bármilyen gyógyszer adnak be Önnek

A DOCETAXEL ZENTIVA NEM adható, ha Ön terhes, kivéve ha azt orvosa egyértelműen javallotta.

Nem szabad teherbe esnie a gyógyszeres kezelés ideje alatt, és hatékony fogamzásgátlási módszert kell a kezelés ideje alatt alkalmaznia, mivel a DOCETAXEL ZENTIVA káros lehet a születendő gyermekekre. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A DOCETAXEL ZENTIVA-kezelés ideje alatt nem szabad szoptatnia.

Ha Ön férfi és DOCETAXEL ZENTIVA-kezelésben részesül, nem javasolt a kezelés ideje alatt és azt követően még 6 hónapig a gyermeknemzés, és javasolt tanácsot kérni a spermiumok kezelés előtti konzerválását illetően, mivel a docetaxel megváltoztathatja a férfi nemzőképességet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítményben található alkohol mennyisége ronthatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ennek a gyógyszernek olyan mellékhatásait tapasztalhatja, amelyek ronthatják az Ön gépjárművezetéshez, az eszközök használatához vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4. pont Lehetséges mellékhatások). Amennyiben így történik, ne vezessen járművet és ne használjon eszközöket vagy ne kezeljen gépeket, mielőtt ezt megbeszélte volna kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy kórházi gyógyszerészével.

A DOCETAXEL ZENTIVA etanolt (alkohol) tartalmaz

Ez a készítmény 50 térfogat % vízmentes etanolt (alkohol), azaz legfeljebb 395 mg vízmentes etanolt tartalmaz injekciós üvegenként, ami 10 ml sórral, 4 ml borral megegyező adag.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.

Alkalmazása megfontolandó, terhes vagy szoptató nőknél, gyermekeknél és magas rizikófaktorú betegeknél, például májbetegség vagy epilepszia esetén.

A készítményben található alkohol mennyisége hatással lehet a központi idegrendszerre (az idegrendszer azon része, melyhez az agy és a gerincvelő tartozik).

3. Hogyan kell alkalmazni a DOCETAXEL ZENTIVA-t ?

A DOCETAXEL ZENTIVA-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.

Szokásos adag

Az adag az Ön testsúlyától és általános állapotától függ. Orvosa az Ön testfelülete (m²) alapján fogja meghatározni a szükséges adagot.

Az alkalmazás módja

A DOCETAXEL ZENTIVA-t vénába adott infúzió formájában kapja meg (intravénás alkalmazás). Az infúzió időtartama kb. 1 óra, amit Önnek a kórházban kell tölteni.

Az alkalmazás gyakorisága

Általában háromhetente egyszer fog infúziót kapni.

Orvosa a vérvizsgálatai eredményétől, az Ön általános állapotától, illetve a DOCETAXEL ZENTIVA-kezelésre adott választól függően megváltoztathatja az adagot vagy az infúziók gyakoriságát. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenés, a szájnyálkahártya kisebbedése, zsibbadás vagy bizsergés és tűszúrásszerű érzés, láz fordul elő, és adja át neki a vérvizsgálati eredményét. Ilyen információ lehetővé teszi az orvos számára, hogy eldöntse szükséges-e az adag csökkentése. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát, vagy a kórházi gyógyszerészt.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Kezelőorvosa ezeket meg fogja beszélni Önnel, és el fogja magyarázni Önnek a kezelés lehetséges kockázatát és előnyeit.

A kizárólag DOCETAXEL ZENTIVA-ra vonatkozó leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: a vörösvértestek vagy a fehérvértestek számának csökkenése, kopaszság, hányinger, hányás, sebek a szájnyálkahártyán, hasmenés és gyengeség.

A mellékhatások súlyossága fokozódhat ha a DOCETAXEL ZENTIVA-t más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

Az infúzió beadása közben a kórházban az alábbi allergiás reakciók fordulhatnak elő (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- kipirulás, bőrreakciók, viszketés
- mellkasi nyomásérzés, légzési nehézségek
- láz vagy hidegrázás
- hátfájás
- alacsony vérnyomás.

Súlyosabb reakciók is jelentkezhetnek.

Ha Önnek volt paklitaxellel kapcsolatos allergiás reakciója, akkor a docetaxelnél is tapasztalhat allergiás reakciót, ami súlyosabb formában jelentkezhet.

A kezelés ideje alatt a kórházi személyzet folyamatosan ellenőrizni fogja az Ön állapotát. Azonnal tájékoztassa őket, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

A DOCETAXEL ZENTIVA infúziók beadása közötti időszakban különböző előfordulási gyakorisággal, mely az alkalmazott gyógyszerkombinációktól függ, az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- fertőzések, a vörösvértestek (anémia), fehérvérsejtek (amelyek a fertőzések elleni védekezésben játszanak fontos szerepet) vagy vérlemezkék számának csökkenése;
- láz, amennyiben jelentkezik, azonnal jelezze kezelőorvosának;
- allergiás reakciók a fent leírtaknak megfelelően;
- az étvágy elvesztése (kóros étvágytalanság) ;
- álmatlanság;
- zsibbadás vagy bizsergés az ujjakban, illetve ízületi vagy izomfájdalmak;
- fejfájás;
- ízérzés megváltozása;
- szemgyulladás vagy fokozott könnyezés;
- duzzanat, mely a nyirokrendszer nem megfelelő működéséből adódik;

- légzési nehézség;
- orrfolyás, a torok és az orr gyulladása, köhögés;
- orrvérzés;
- sebek a szájban;
- hasi panaszok, beleértve a hányingert, a hányást, a hasmenést és a székrekedést;
- hasi fájdalom;
- emésztési zavar;
- hajhullás: a kezelés befejezése után ismét megindul a normális hajnövekedés. Egyes esetekben (gyakoriság nem ismert) maradandó hajhullást figyeltek meg.
- bőrvörösség és duzzanat a tenyéren és a talpakon, ami a bőr hámlásához vezethet (ez megjelenhet a karokon, az arcon vagy a testen);
- a körmök elszíneződése, majd esetleges leválása;
- izomfájdalmak, hát- vagy csontfájdalmak;
- a menstruációs ciklusának megváltozása vagy megszűnése;
- kéz- és lábduzzanat;
- fáradtság, influenzaszerű tünetek;
- testtömegnövekedés vagy -csökkenés;
- felső légúti fertőzés.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- szájüreg gombás fertőzése;
- kiszáradás;
- szédülés;
- halláskárosodás;
- vérnyomáscsökkenés, szabálytalan vagy gyors szívverés;
- szívelégtelenség;
- nyelőcsőgyulladás;
- szájszárazság;
- nehéz vagy fájdalmas nyelés;
- vérzés;
- a májenzimszintek emelkedése (ezért van szükség a rendszeres vérvizsgálatra).
- vércukorszint emelkedés (cukorbetegség/diabétesz);
- a vér kálium, kalcium, és/vagy foszfátszintjének csökkenése.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- ájulás;
- az infúzió beadási helyén bőrreakciók, érgyulladás, duzzanat;
- vérrögképződés;
- akut mieloid leukémia és mielodiszpláziás szindróma (vérképző rendszert érintő daganatos betegségek) jelentkezhet olyan betegeknél, akiknél a docetaxel bizonyos, daganatos betegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a vastag- vagy a vékonybél gyulladása, mely halálos lehet (gyakoriság nem ismert), bélfalátfúródás.

Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg)

- intersticiális tüdőbetegség (a tüdő köhögést és légzési nehezítettséget okozó gyulladása. A tüdőgyulladás akkor is kialakulhat, amikor a docetaxel-kezelést sugárterápiával együtt alkalmazzák) ;
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzőes eredetű gyulladása);
- tüdőfibrózis (a tüdőben zajló hegesedés és tüdőszövet megvastagodás, mely légszomjjal jár) ;
- homályos látás, melyet a szemben lévő ideghártya duzzanata (cisztoid makula ödéma) okoz;
- a vér nátriumtartalmának, és/vagy magnéziumtartalmának csökkenése (az elektrolit-háztartás egyensúlyának zavarai);

- kamrai ritmuszavar vagy kamrai tahikardia (szabálytalan és/vagy szapora szívverésként nyilvánul meg, súlyos légszomj, szédülés, és/vagy ájulás). A tünetek némelyike súlyos lehet. Ha ez előfordul, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- az injekció beadását követően, a korábbi beadás helyén fellépő reakció;
- non-Hodgkin limfóma (az immunrendszert érintő daganatos betegség) és egyéb daganatos betegségek jelentkezhetnek olyan betegeknél, akiknél a docetaxelt bizonyos, daganatos betegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák;
- Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és toxikus epidermális nekrolízis (TEN) (hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőre bármely részén [köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén], kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.)
- akut generalizált exantematózus pusztulózis (AGEP) (bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés [a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve], valamint lázzal járó hólyagos elváltozások).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás felentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a DOCETAXEL ZENTIVA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az injekciós üveg felnyitása után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felbontást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége, általában 25°C alatt tárolva, ez nem lehet hosszabb, mint 6 óra, melybe beleértendő az 1 órás infúzió beadási időtartam is.

Az ajánlások szerint elkészített infúziós oldat felhasználás alatti fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes infúziós zsákban, 2-8°C között, 48 óráig tárolva igazolták.

A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a DOCETAXEL ZENTIVA

- A készítmény hatóanyaga a docetaxel, trihidrát formájában. A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 80, vízmentes etanol (lásd 2. pont), citromsav.

Milyen a DOCETAXEL ZENTIVA külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátum egy halványsárga vagy barnás-sárga színű oldat.

1 ml koncentrátumot tartalmazó 7 ml-es átlátszó (I-es típusú) injekciós üveg zöld alumínium kupakkal és zöld lepattintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 injekciós üvegben 1 milliliter koncentrátumot tartalmaz (20 mg docetaxel).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

A gyártó(k)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 2 805 72 08
PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, k.s.
Tel.: +36 165 55 722
PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva, k.s.
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

Norge

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
+39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Zentiva, k.s.
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

S.C. ZENTIVA S.A.
Tel: +40 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited
Tel: +44 (0) 845 372 7101
PV-United-Kingdom@zentiva.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembernek szólnak:

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ A DOCETAXEL ZENTIVA 20 MG/1 ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ

Olvassa el az Útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a DOCETAXEL ZENTIVA infúziós oldatot!

Ajánlások a biztonságos kezeléshez

A DOCETAXEL ZENTIVA daganatellenes szer, ezért a többi potenciálisan toxikus vegyülethez hasonlóan a DOCETAXEL ZENTIVA oldat kezelése és elkészítése során óvatosságra van szükség. Kesztyű használata javasolt.

Amennyiben a DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a nyálkahártyákkal, akkor azokat vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

Az infúziós oldat elkészítése

NE használjon egyéb olyan docetaxel tartalmú gyógyszerkészítményt ezzel a gyógyszerrel együtt (DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).

A DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot NEM szükséges oldószerrel előzetesen feloldani, a készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra.

- Minden injekciós üveg csak egyszeri használatra alkalmas és felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége. Szükséges lehet több DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazása a szükséges adag beadásához. Például 140 mg docetaxelhez 7 ml docetaxel koncentrátum oldatos infúzióhoz-t kell felhasználni.
- Aszeptikus körülmények között, kalibrált 21G tűvel ellátott fecskendővel vegye ki az oldatos infúzióhoz való koncentrátumból a szükséges mennyiséget.

A „DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml”-t tartalmazó injekciós üvegben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.

- Ezután egyszerre injektálja be a DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátumot az 5%-os glükóz oldatot vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba. Amennyiben 190 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, alkalmazzon nagyobb infúziós térfogatot annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne haladja meg.
- Az infúziós zsákban vagy palackban lévő infúziós oldatot kézzel, ringató mozdulatokkal össze kell keverni.
- Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni és az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a feloldást / hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

A docetaxel infúziós oldatot ajánlás szerint hozzáadva az infúziós zsák tartalmához, az oldat 25°C alatt tárolva 6 órán keresztül stabil marad. Hat órán belül fel kell használni (beleértve azt az egy órás időtartamot is, ameddig az intravénás infúzió beadása tart).

Az ajánlások szerint elkészített infúziós oldat felhasználás alatti fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes infúziós zsákban, 2-8°C között, 48 óráig tárolva igazolták.

A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.

- Mint minden parenterális készítményt, a DOCETAXEL ZENTIVA infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

Megsemmisítés:

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára
DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi 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, a kórházi gyógyszerészhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a DOCETAXEL ZENTIVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a DOCETAXEL ZENTIVA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a DOCETAXEL ZENTIVA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a DOCETAXEL ZENTIVA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a DOCETAXEL ZENTIVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A gyógyszer neve DOCETAXEL ZENTIVA. A DOCETAXEL ZENTIVA hatóanyaga a docetaxel, amit a tiszafa leveléből állítanak elő.

A docetaxel a taxoidok csoportjába tartozó daganatellenes gyógyszer.

A DOCETAXEL ZENTIVA infúziót kezelőorvosa a rosszindulatú emlődaganat, a tüdődaganat bizonyos formájának (nem kissejtes tüdőrák), prosztatata- gyomor- vagy fej- és nyaki daganat kezelésére rendelte Önnek.

- Az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA önmagában vagy doxorubicinnal, trasztuzumabbal, illetve kapecitabinnal együtt alkalmazható.
- Nyirokcsomó érintettséggel járó vagy nyirokcsomó érintettség nélküli korai emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- A tüdődaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztatadaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.
- Áttétet képező gyomordaganat kezelésére, a DOCETAXEL ZENTIVA ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.
- Fej- és nyaki daganat kezelésére, a DOCETAXEL ZENTIVA ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.

2. Tudnivalók a DOCETAXEL ZENTIVA alkalmazása előtt

Ön nem kaphat DOCETAXEL ZENTIVA-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a docetaxelre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha a fehérvérsejt száma túl alacsony.

- ha súlyos májbetegségben szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Minden DOCETAXEL ZENTIVA-kezelés előtt vérvizsgálatokat fognak Önnél végezni, hogy ellenőrizzék, a DOCETAXEL ZENTIVA-kezeléshez szükséges számú vértesttel és megfelelő májműködéssel rendelkez-e. Fehérvérsajt rendellenesség esetén, ezzel összefüggő lázat vagy fertőzést tapasztalhat.

Tájékoztassa azonnal kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha hasi fájdalom vagy hasi érzékenység, hasmenés, végbélvérzés, véres széklet vagy fordul elő Önnél. Ezek a tünetek egy súlyos emésztőrendszeri toxicitás első jelei lehetnek, amely halálos lehet. Kezelőorvosának azonnal foglalkoznia kell ezekkel.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha látási problémái vannak. Látási problémák, különösen homályos látás esetén azonnal meg kell vizsgálni a szemét és a látását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha korábbi paklitaxel-kezeléskor allergiás reakciói alakultak ki.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha szívproblémái vannak.

Ha Önnél heveny vagy rosszabbodó tüdőprobléma (láz, légszomj vagy köhögés) alakul ki, kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Kezelőorvosa azonnal leállíthatja az Ön kezelését.

A DOCETAXEL ZENTIVA infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazon) kell szednie a DOCETAXEL ZENTIVA infúzió egyes mellékhatásai, elsősorban az allergiás reakciók és a folyadékviSSzatartás (a kéz és a láb duzzanata, testtömeg-növekedés) lehető legkisebbre történő csökkentése érdekében.

A kezelés során a vérsjtek számának fenntartása céljából egyéb gyógyszerek adására lehet szükség.

Súlyos bőrreakciókat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxikus epidermális nekrolízist (TEN), és akut generalizált exantematózus puszulózist (AGEP) jelentettek a Docetaxel Zentiva-val kapcsolatban:

- SJS/TEN tünetei lehetnek a hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőre bármely részén (köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén), kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.
- AGEP tünete lehet a bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés (a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve), valamint lázzal járó hólyagos elváltozások.

Ha Önnél súlyos bőrreakciók vagy a fentiek bármelyike jelentkezik, azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A DOCETAXEL ZENTIVA alkoholt tartalmaz. Beszélje meg kezelőorvosával, ha Ön alkoholfüggőségben, epilepsziában vagy májkárosodásban szenved. Lásd még a „A DOCETAXEL ZENTIVA etanolt (alkohol) tartalmaz” pontot alább.

Egyéb gyógyszerek és a DOCETAXEL ZENTIVA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a kórházi gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ez azért szükséges, mert lehet hogy a DOCETAXEL ZENTIVA vagy egyéb alkalmazott készítmény nem a vártak

megfelelően hat, és nagyobb valószínűséggel jelentkezhetsz Önnek mellékhatás. A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Kérje kezelőorvosa tanácsát mielőtt bármilyen gyógyszer adnak be Önnek

A DOCETAXEL ZENTIVA NEM adható, ha Ön terhes, kivéve ha azt orvosa egyértelműen javallotta.

Nem szabad teherbe esnie a gyógyszeres kezelés ideje alatt, és hatékony fogamzásgátlási módszert kell a kezelés ideje alatt alkalmaznia, mivel a DOCETAXEL ZENTIVA káros lehet a születendő gyermekekre. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A DOCETAXEL ZENTIVA-kezelés ideje alatt nem szabad szoptatnia.

Ha Ön férfi és DOCETAXEL ZENTIVA-kezelésben részesül, nem javasolt a kezelés ideje alatt és azt követően még 6 hónapig a gyermeknemzés, és javasolt tanácsot kérni a spermiumok kezelés előtti konzerválását illetően, mivel a docetaxel megváltoztathatja a férfi nemzőképességet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítményben található alkohol mennyisége ronthatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ennek a gyógyszernek olyan mellékhatásait tapasztalhatja, amelyek ronthatják az Ön gépjárművezetéshez, az eszközök használatához vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4. pont Lehetséges mellékhatások). Amennyiben így történik, ne vezessen járművet és ne használjon eszközöket vagy ne kezeljen gépeket, mielőtt ezt megbeszélte volna kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy kórházi gyógyszerészével.

A DOCETAXEL ZENTIVA etanolt (alkohol) tartalmaz

Ez a készítmény 50 térfogat % vízmentes etanolt (alkohol), azaz legfeljebb 1,58 g vízmentes etanolt tartalmaz injekciós üvegenként, ami 40 ml sörrel, 17 ml borral megegyező adag.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.

Alkalmazása megfontolandó terhes vagy szoptató nőknél, gyermekeknél és magas rizikófaktorú betegeknél, pl.: máj betegség vagy epilepszia esetén.

A készítményben található alkohol mennyisége hatással lehet a központi idegrendszerre (az idegrendszer azon része, melyhez az agy és a gerincvelő tartozik).

3. Hogyan kell alkalmazni a DOCETAXEL ZENTIVA-t?

A DOCETAXEL ZENTIVA-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.

Szokásos adag

Az adag az Ön testsúlyától és általános állapotától függ. Orvosa az Ön testfelülete (m²) alapján fogja meghatározni a szükséges adagot.

Az alkalmazás módja

A DOCETAXEL ZENTIVA-t vénába adott infúzió formájában kapja meg (intravénás alkalmazás). Az infúzió időtartama kb. 1 óra, amit Önnek a kórházban kell tölteni.

Az alkalmazás gyakorisága

Általában háromhetente egyszer fog infúziót kapni.

Orvosa a vérvizsgálatai eredményétől, az Ön általános állapotától, illetve a DOCETAXEL ZENTIVA-kezelésre adott választól függően megváltoztathatja az adagot vagy az infúziók gyakoriságát. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenés, a szájnnyálkahártya kisebeseése, zsibbadás vagy bizsergés és túsúrásszerű 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 ZENTIVA-ra vonatkozó leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: a vörösvértestek vagy a fehérvértestek számának csökkenése, kópaszság, hányinger, hányás, sebek a szájnnyálkahártyán, hasmenés és gyengeség.

A mellékhatások súlyossága fokozódhat ha a DOCETAXEL ZENTIVA-t más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

Az infúzió beadása közben a kórházban az alábbi allergiás reakciók fordulhatnak elő (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- kipirulás, bőrreakciók, viszketés,
- mellkasi nyomásérzés, légzési nehézségek,
- láz vagy hidegrázás,
- hátfájás,
- alacsony vérnyomás.

Súlyosabb reakciók is jelentkezhetnek.

Ha Önnek volt paklitaxellel kapcsolatos allergiás reakciója, akkor a docetaxelnél is tapasztalhat allergiás reakciót, ami súlyosabb formában jelentkezhet.

A kezelés ideje alatt a kórházi személyzet folyamatosan ellenőrizni fogja az Ön állapotát. Azonnal tájékoztassa őket, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

A DOCETAXEL ZENTIVA infúziók beadása közötti időszakban különböző előfordulási gyakorisággal, mely az alkalmazott gyógyszerkombinációktól függ, az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- fertőzések, a vörösvértestek (anémia), fehérvérsejtek (amelyek a fertőzések elleni védekezésben játszanak fontos szerepet) vagy vérlemezkék számának csökkenése;
- láz, amennyiben jelentkezik, azonnal jelezze kezelőorvosának;
- allergiás reakciók a fent leírtaknak megfelelően;
- az étvágy elvesztése (kóros étvágytalanság);
- álmatlanság;
- zsibbadás vagy bizsergés az ujjakban, illetve ízületi vagy izomfájdalmak;
- fejfájás;
- ízérzés megváltozása;
- szemgyulladás vagy fokozott könnyezés;
- duzzanat, mely a nyirokérrendszer nem megfelelő működéséből adódik;

- légzési nehézség;
- orrfolyás, a torok és az orr gyulladása, köhögés;
- orrvérzés;
- sebek a szájban;
- hasi panaszok, beleértve a hányingert, a hányást, a hasmenést és a székrekedést;
- hasi fájdalom;
- emésztési zavar;
- hajhullás: a kezelés befejezése után ismét megindul a normális hajnövekedés. Egyes esetekben (gyakoriság nem ismert) maradandó hajhullást figyeltek meg.
- bőrvörösség és duzzanat a tenyéren és a talpakon, ami a bőr hámlásához vezethet (ez megjelenhet a karokon, az arcon vagy a testen);
- a körmök elszíneződése, majd esetleges leválása;
- izomfájdalmak, hát- vagy csontfájdalmak;
- a menstruációs ciklusának megváltozása vagy megszűnése;
- kéz- és lábduzzanat;
- fáradtság, influenzaszerű tünetek;
- testtömeg-növekedés vagy -csökkenés;
- felső légúti fertőzés..

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- szájüreg gombás fertőzése;
- kiszáradás;
- szédülés;
- halláskárosodás;
- vérnyomáscsökkenés, szabálytalan vagy gyors szívverés;
- szívelégtelenség;
- nyelőcsőgyulladás;
- szájszárazság;
- nehéz vagy fájdalmas nyelés;
- vérzés;
- a májenzimszintek emelkedése (ezért van szükség a rendszeres vérvizsgálatra);
- vércukorszint emelkedés (cukorbetegség/diabétesz);
- a vér kálium, kalcium, és/vagy foszfátszintjének csökkenése.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- ájulás;
- az infúzió beadási helyén bőrreakciók, érgyulladás, duzzanat;
- vérrögképződés;
- akut mieloid leukémia és mielodiszpláziás szindróma (vérképző rendszert érintő daganatos betegségek) jelentkezhet olyan betegeknél, akiknél a docetaxel bizonyos, daganatos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a vastag- vagy a vékonybél gyulladása, mely halálos lehet (gyakoriság nem ismert), bélfalátfúródás.

Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg)

- intersticiális tüdőbetegség (a tüdő köhögést és légzési nehezítettséget okozó gyulladása. A tüdőgyulladás akkor is kialakulhat, amikor a docetaxel-kezelést sugárterápiával együtt alkalmazzák);
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzőes eredetű gyulladása);
- tüdőfibrózis (a tüdőben zajló hegesedés és tüdőszövet megvastagodás, mely légszomjjal jár);
- homályos látás, melyet a szemben lévő ideghártya duzzanata (cisztoid makula ödéma) okoz;
- a vér nátriumtartalmának, és/vagy magnéziumtartalmának csökkenése (az elektrolit-háztartás egyensúlyának zavarai);

- kamrai ritmuszavar vagy kamrai tahikardia (szabálytalan és/vagy szapora szívverésként nyilvánul meg, súlyos légszomj, szédülés, és/vagy ájulás). A tünetek némelyike súlyos lehet. Ha ez előfordul, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- az injekció beadását követően, a korábbi beadás helyén fellépő reakció;
- non-Hodgkin limfóma (az immunrendszert érintő daganatos betegség) és egyéb daganatos betegségek jelentkezhetnek olyan betegeknél, akiknél a docetaxelt bizonyos, daganatos betegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák;
- Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és toxikus epidermális nekrolízis (TEN) (hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőre bármely részén [köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén], kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.)
- akut generalizált exantematózus pusztulózis (AGEP) (bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés [a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve], valamint lázzal járó hólyagos elváltozások).
-

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a DOCETAXEL ZENTIVA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az injekciós üveg felnyitása után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felbontást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

Az infúziós zsákhoz történő hozzáadást követően a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége, általában 25°C alatt tárolva, ez nem lehet hosszabb, mint 6 óra, melybe beleértendő az 1 órás infúzió beadási időtartam is.

Az ajánlások szerint elkészített infúziós oldat felhasználás alatti fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes infúziós zsákban, 2-8°C között, 48 óráig tárolva igazolták.

A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a DOCETAXEL ZENTIVA

- A készítmény hatóanyaga a docetaxel, trihidrát formájában. A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 80, vízmentes etanol (lásd 2. pont), citromsav.

Milyen a DOCETAXEL ZENTIVA külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátum egy halványsárga vagy barnás-sárga színű oldat.

4 ml koncentrátumot tartalmazó 7 ml-es átlátszó (I-es típusú) injekciós üveg magenta alumínium kupakkal és magenta műanyag lepattintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 injekciós üvegben 4 milliliter koncentrátumot tartalmaz (80 mg docetaxel).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Csehország

A gyártó(k)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst

65926 Frankfurt am Main

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 280 86 420

PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.

Тел: + 359 2 805 72 08

PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +352 208 82330

PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267 241 111

PV-Czech-Republic@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, k.s.

Tel.: +36 165 55 722

PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva, k.s.

Tlf: +45 787 68 400

PV-Denmark@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.

Tel: +356 277 82 052

PV-Malta@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH

Tel: +49 (0) 800 53 53 010

PV-Germany@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.

Tel: +31 202 253 638

PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.

Norge

Zentiva, k.s.

Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
+39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

S.C. ZENTIVA S.A.
Tel: +40 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited
Tel: +44 (0) 845 372 7101
PV-United-Kingdom@zentiva.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembernek szólnak:

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ A DOCETAXEL ZENTIVA 80 MG/4 ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ

Olvassa el az Útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a DOCETAXEL ZENTIVA infúziós oldatot!

Ajánlások a biztonságos kezeléshez

A DOCETAXEL ZENTIVA daganatellenes szer, ezért a többi potenciálisan toxikus vegyülethez hasonlóan a DOCETAXEL ZENTIVA oldat kezelése és elkészítése során óvatosságra van szükség. Kesztyű használata javasolt.

Amennyiben a DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a nyálkahártyákkal, akkor azokat vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

Az infúziós oldat elkészítése

NE használjon egyéb olyan docetaxel tartalmú gyógyszerkészítményt ezzel a gyógyszerrel együtt (DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).

A DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot NEM szükséges oldószerrel előzetesen feloldani, a készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra.

- Minden injekciós üveg csak egyszeri használatra alkalmas és felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége. Szükséges lehet több DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazása a szükséges adag beadásához. Például 140 mg docetaxelhez 7 ml docetaxel koncentrátum oldatos infúzióhoz-t kell felhasználni.
- Aseptikus körülmények között, kalibrált 21 G tűvel ellátott fecskendővel vegye ki az oldatos infúzióhoz való koncentrátumból a szükséges mennyiséget.

A „DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml”-t tartalmazó injekciós üvegben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.

- Ezután egyszerre injektálja be a DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátumot az 5%-os glükóz oldatot vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba. Amennyiben 190 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, alkalmazzon nagyobb infúziós térfogatot annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne haladja meg.
- Az infúziós zsákban vagy palackban lévő infúziós oldatot kézzel, ringató mozdulatokkal össze kell keverni.
- Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aseptikus körülmények között kell elvégezni és az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a feloldást / hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

A docetaxel infúziós oldatot ajánlás szerint hozzáadva az infúziós zsák tartalmához, az oldat 25°C alatt tárolva 6 órán keresztül stabil marad. Hat órán belül fel kell használni (beleértve azt az egy órás időtartamot is, ameddig az intravénás infúzió beadása tart).

Az ajánlások szerint elkészített infúziós oldat felhasználás alatti fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes infúziós zsákban, 2-8°C között, 48 óráig tárolva igazolták.

A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.

- Mint minden parenterális készítményt, a DOCETAXEL ZENTIVA infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

Megsemmisítés:

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz docetaxel

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, kórházi gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a DOCETAXEL ZENTIVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a DOCETAXEL ZENTIVA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a DOCETAXEL ZENTIVA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a DOCETAXEL ZENTIVA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a DOCETAXEL ZENTIVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A gyógyszer neve DOCETAXEL ZENTIVA. A DOCETAXEL ZENTIVA hatóanyaga a docetaxel, amit a tiszafa leveléből állítanak elő.

A docetaxel a taxoidok csoportjába tartozó daganatellenes gyógyszer.

A DOCETAXEL ZENTIVA infúziót kezelőorvosa a rosszindulatú emlődaganat, a tüdődaganat bizonyos formájának (nem kisesejtes tüdőrák), prosztatata- gyomor- vagy fej- és nyaki daganat kezelésére rendelte Önnek.

- Az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA önmagában vagy doxorubicinnal, trasztuzumabbal, illetve kapecitabinnal együtt alkalmazható.
- Nyirokcsomó érintettséggel járó vagy nyirokcsomó érintettség nélküli korai emlődaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- A tüdődaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztatadaganat kezelésére a DOCETAXEL ZENTIVA prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.
- Áttétet képező gyomordaganat kezelésére, a DOCETAXEL ZENTIVA ciszplatín és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.
- Fej- és nyaki daganat kezelésére, a DOCETAXEL ZENTIVA ciszplatín és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.

2. Tudnivalók a DOCETAXEL ZENTIVA alkalmazása előtt

Ön nem kaphat DOCETAXEL ZENTIVA-t

- ha allergiás (túlérzékeny) a docetaxelre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha a fehérvérsejt száma túl alacsony.
- ha súlyos májbetegségben szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Minden DOCETAXEL ZENTIVA-kezelés előtt vérvizsgálatokat fognak Önnél végezni, hogy ellenőrizzék, a DOCETAXEL ZENTIVA-kezeléshez szükséges számú vértesttel és megfelelő májműködéssel rendelkezik-e. Fehérvérsejt rendellenesség esetén, ezzel összefüggő lázat vagy fertőzést tapasztalhat.

Tájékoztassa azonnal kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha hasi fájdalom vagy hasi érzékenység, hasmenés, végbélvérzés, véres széklet vagy láz fordul elő Önnél. Ezek a tünetek egy súlyos emésztőrendszeri toxicitás első jelei lehetnek, amely halálos lehet. Kezelőorvosának azonnal foglalkoznia kell ezekkel.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha látási problémái vannak. Látási problémák, különösen homályos látás esetén azonnal meg kell vizsgálni a szemét és a látását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha korábbi paklitaxel-kezeléskor allergiás reakciói alakultak ki.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha szívproblémái vannak.

Ha Önnél heveny vagy rosszabbodó tüdőprobléma (láz, légszomj vagy köhögés) alakul ki, kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Kezelőorvosa azonnal leállíthatja az Ön kezelését.

A DOCETAXEL ZENTIVA infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazont) kell szednie a DOCETAXEL ZENTIVA infúzió egyes mellékhatásai, elsősorban az allergiás reakciók és a folyadékviSSzatartás (a kéz és a láb duzzanata, testtömeg-növekedés) lehető legkisebbre történő csökkentése érdekében.

A kezelés során a vérsejtek számának fenntartása céljából egyéb gyógyszerek adására lehet szükség.

Súlyos bőrreakciókat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxikus epidermális nekrolízist (TEN), és akut generalizált exantematózus puszulózist (AGEP) jelentettek a Docetaxel Zentiva-val kapcsolatban:

- SJS/TEN tünetei lehetnek a hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőrre bármely részén (köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén), kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.
- AGEP tünete lehet a bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés (a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve), valamint lázzal járó hólyagos elváltozások.

Ha Önnél súlyos bőrreakciók vagy a fentiek bármelyike jelentkezik, azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel

A DOCETAXEL ZENTIVA alkoholt tartalmaz. Beszélje meg kezelőorvosával, ha Ön alkoholfüggőségben, epilepsziában vagy májkárosodásban szenved. Lásd még a „A DOCETAXEL ZENTIVA etanolt (alkohol) tartalmaz” pontot alább.

Egyéb gyógyszerek és a DOCETAXEL ZENTIVA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a kórházi gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ez azért szükséges, mert lehet hogy a DOCETAXEL ZENTIVA vagy egyéb alkalmazott készítmény nem a vártak megfelelően hat, és nagyobb valószínűséggel jelentkezhet Önnél mellékhatás. A készítményben található alkohol mennyisége miatt megváltozhat egyéb gyógyszerek hatása.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Kérje kezelőorvosa tanácsát mielőtt bármilyen gyógyszer adnak be Önnek.

A DOCETAXEL ZENTIVA NEM adható, ha Ön terhes, kivéve ha azt orvosa egyértelműen javallotta.

Nem szabad teherbe esnie a gyógyszeres kezelés ideje alatt, és hatékony fogamzásgátlási módszert kell a kezelés ideje alatt alkalmaznia, mivel a DOCETAXEL ZENTIVA káros lehet a születendő gyermekekre. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A DOCETAXEL ZENTIVA-kezelés ideje alatt nem szabad szoptatnia.

Ha Ön férfi és DOCETAXEL ZENTIVA-kezelésben részesül, nem javasolt a kezelés ideje alatt és azt követően még 6 hónapig a gyermeknemzés, és javasolt tanácsot kérni a spermiumok kezelés előtti konzerválását illetően, mivel a docetaxel megváltoztathatja a férfi nemzőképességet

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítményben található alkohol mennyisége ronthatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ennek a gyógyszernek olyan mellékhatásait tapasztalhatja, amelyek ronthatják az Ön gépjárművezetéshez, az eszközök használatához vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4. pont Lehetséges mellékhatások). Amennyiben így történik, ne vezessen járművet és ne használjon eszközöket vagy ne kezeljen gépeket, mielőtt ezt megbeszélte volna kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy kórházi gyógyszerészével.

A DOCETAXEL ZENTIVA etanolt (alkohol) tartalmaz

Ez a készítmény 50 térfogat % vízmentes etanolt (alkohol), azaz legfeljebb 3,16 g vízmentes etanolt tartalmaz injekciós üvegenként, ami 80 ml sörrel vagy 33 ml borral megegyező adag.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.

Alkalmazása megfontolandó, terhes vagy szoptató nőknél, gyermekeknél és magas rizikófaktorú betegeknél, például májbetegség vagy epilepszia esetén.

A készítményben található alkohol mennyisége hatással lehet a központi idegrendszerre (az idegrendszer azon része, melyhez az agy és a gerincvelő tartozik).

3. Hogyan kell alkalmaznia a DOCETAXEL ZENTIVA-t ?

A DOCETAXEL ZENTIVA-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.

Szokásos adag

Az adag az Ön testsúlyától és általános állapotától függ. Orvosa az Ön testfelülete (m²) alapján fogja meghatározni a szükséges adagot.

Az alkalmazás módja

A DOCETAXEL ZENTIVA-t vénába adott infúzió formájában kapja meg (intravénás alkalmazás). Az infúzió időtartama kb. 1 óra, amit Önnek a kórházban kell tölteni.

Az alkalmazás gyakorisága

Általában háromhetente egyszer fog infúziót kapni.

Orvosa a vérvizsgálatai eredményétől, az Ön általános állapotától, illetve a DOCETAXEL ZENTIVA-kezelésre adott választól függően megváltoztathatja az adagolást vagy az infúziók gyakoriságát. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenés, a szájnyalkahártya kisebbedése, zsibbadás vagy bizsergés és tűszúrásszerű érzés, láz fordul elő, és adja át neki a vérvizsgálati eredményét. Ilyen információ lehetővé teszi az orvos számára, hogy eldöntse szükséges-e az adag csökkentése. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát, vagy a kórházi gyógyszerészt.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Kezelőorvosa ezeket meg fogja beszélni Önnel, és el fogja magyarázni Önnek a kezelés lehetséges kockázatát és előnyeit.

A kizárólag DOCETAXEL ZENTIVA-ra vonatkozó leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők: a vörösvértestek vagy a fehérvértestek számának csökkenése, kopaszság, hányinger, hányás, sebek a szájnyalkahártyán, hasmenés és gyengeség.

A mellékhatások súlyossága fokozódhat ha a DOCETAXEL ZENTIVA-t más kemoterápiás szerrel kombináltan alkalmazzák.

Az infúzió beadása közben a kórházban az alábbi allergiás reakciók fordulhatnak elő (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- kipirulás, bőrreakciók, viszketés,
- mellkasi nyomásérzés, légzési nehézségek,
- láz vagy hidegrázás,
- hátfájás,
- alacsony vérnyomás.

Súlyosabb reakciók is jelentkezhetnek.

Ha Önnek volt paklitaxellel kapcsolatos allergiás reakciója, akkor a docetaxelnél is tapasztalhat allergiás reakciót, ami súlyosabb formában jelenkezhet.

A kezelés ideje alatt a kórházi személyzet folyamatosan ellenőrizni fogja az Ön állapotát. Azonnal tájékoztassa őket, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

A DOCETAXEL ZENTIVA infúziók beadása közötti időszakban különböző előfordulási gyakorisággal, mely az alkalmazott gyógyszerkombinációktól függ, az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- fertőzések, a vörösvértestek (anémia), fehérvérsejtek (amelyek a fertőzések elleni védekezésben

- játszanak fontos szerepet) vagy vérlemezkek számának csökkenése;
- láz, amennyiben jelentkezik, azonnal jelezze kezelőorvosának;
- allergiás reakciók a fent leírtaknak megfelelően;
- az étvágy elvesztése (kóros étvágytalanság);
- álmatlanság;
- zsibbadás vagy bizsergés az ujjakban, illetve ízületi vagy izomfájdalmak;
- fejfájás;
- ízérzés megváltozása;
- szemgyulladás vagy fokozott könnyezés;
- duzzanat, mely a nyirokrendszer nem megfelelő működéséből adódik;
- légzési nehézség;
- orrfolyás, a torok és az orr gyulladása, köhögés;
- orrvérzés;
- sebek a szájbán;
- hasi panaszok, beleértve a hányingert, a hányást, a hasmenést és a székrekedést;
- hasi fájdalom;
- emésztési zavar;
- hajhullás: a kezelés befejezése után ismét megindul a normális hajnövekedés. Egyes esetekben (gyakoriság nem ismert) maradandó hajhullást figyeltek meg.
- bőrvörösség és duzzanat a tenyéren és a talpakon, ami a bőr hámlásához vezethet (ez megjelenhet a karokon, az arcon vagy a testen);
- a körmök elszíneződése, majd esetleges leválása;
- izomfájdalmak, hát- vagy csontfájdalmak;
- a menstruációs ciklusának megváltozása vagy megszűnése;
- kéz- és lábduzzanat;
- fáradtság, influenzaszerű tünetek;
- testtömeg-növekedés vagy -csökkenés;
- felső légúti fertőzés.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- szájüreg gombás fertőzése;
- kiszáradás
- szédülés;
- halláskárosodás;
- vérnyomáscsökkenés, szabálytalan vagy gyors szívverés;
- szívelégtelenség
- nyelőcsőgyulladás;
- szájszárazság;
- nehéz vagy fájdalmas nyelés;
- vérzés;
- a májenzímszintek emelkedése (ezért van szükség a rendszeres vérvizsgálatra);
- vércukorszint emelkedés (cukorbetegség/diabétesz);
- a vér kálium, kalcium, és/vagy foszfátszintjének csökkenése..

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- ájulás;
- az infúzió beadási helyén bőrreakciók, érgyulladás, duzzanat;
- vérrögződés;
- akut mieloid leukémia és mielodiszpláziás szindróma (vérképző rendszert érintő daganatos betegségek) jelentkezhet olyan betegeknél, akiknél a docetaxelt bizonyos, daganatos betegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a vastag- vagy a vékonybél gyulladása, mely halálos lehet (gyakoriság nem ismert), bélfalátfúródás.

Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg)

- intersticiális tüdőbetegség (a tüdő köhögést és légzési nehezítettséget okozó gyulladása. A tüdőgyulladás akkor is kialakulhat, amikor a docetaxel-kezelést sugárterápiával együtt alkalmazzák);
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzőes eredetű gyulladása);
- tüdőfibrózis (a tüdőben zajló hegesedés és tüdőszövet megvastagodás, mely légszomjjal jár);
- homályos látás, melyet a szemben lévő ideghártya duzzanata (cisztoid makula ödéma) okoz;
- a vér nátriumtartalmának, és/vagy magnéziumtartalmának csökkenése (az elektrolit-háztartás egyensúlyának zavarai);
- kamrai ritmuszavar vagy kamrai tahikardia (szabálytalan és/vagy szapora szívverésként nyilvánul meg, súlyos légszomj, szédülés, és/vagy ájulás). A tünetek némelyike súlyos lehet. Ha ez előfordul, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- az injekció beadását követően, a korábbi beadás helyén fellépő reakció;
- non-Hodgkin limfóma (az immunrendszert érintő daganatos betegség) és egyéb daganatos betegségek jelentkezhetnek olyan betegeknél, akiknél a docetaxelt bizonyos, daganatos betegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák;
- Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és toxikus epidermális nekrolízis (TEN) (hólyagok, hámlás vagy vérzés a bőrre bármely részén [köztük az ajkak, a szemek, a száj, az orr, a nemi szervek, a kezek és a lábak területén], kiütéssel vagy anélkül. Emellett influenzaszerű tüneteket, például lázat, hidegrázást vagy izomfájdalmat is tapasztalhat.)
- akut generalizált exantematózus pusztulózis (AGEP) (bőr alatti csomókkal és duzzanattal járó vörös, hámló, nagy kiterjedésű kiütés [a bőrredőket, a törzset és a felső végtagokat is érintve], valamint lázzal járó hólyagos elváltozások).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a DOCETAXEL ZENTIVA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az injekciós üveg felnyitása után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felbontást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

Az infúziós zsákhöz történő hozzáadást követően a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége, általában 25°C alatt tárolva, ez nem lehet hosszabb, mint 6 óra, melybe beleértendő az 1 órás infúzió beadási időtartam is.

Az ajánlások szerint elkészített infúziós oldat felhasználás alatti fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes infúziós zsákban, 2-8°C között, 48 óráig tárolva igazolták.

A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. További információk

Mit tartalmaz a DOCETAXEL ZENTIVA

- A készítmény hatóanyaga a docetaxel, trihidrát formájában. A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 80, vízmentes etanol (lásd 2. pont), citromsav.

Milyen a DOCETAXEL ZENTIVA külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátum egy halványsárga vagy barnás-sárga színű oldat.

8 ml koncentrátumot tartalmazó 15 ml-es átlátszó (I-es típusú) injekciós üveg kék alumínium kupakkal és kék műanyag lepatintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 injekciós üvegben 8 milliliter koncentrátumot tartalmaz (160 mg docetaxel).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

A gyártó(k)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 2 805 72 08
PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva, k.s.
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
+39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.

Magyarország

Zentiva, k.s.
Tel.: +36 165 55 722
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva, k.s.
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

S.C. ZENTIVA S.A.
Tel: +40 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.

Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited
Tel: +44 (0) 845 372 7101
PV-United-Kingdom@zentiva.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembernek szólnak:

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ A DOCETAXEL ZENTIVA 160 MG/8 ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ

Olvassa el az Útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a DOCETAXEL ZENTIVA infúziós oldatot!

Ajánlások a biztonságos kezeléshez

A DOCETAXEL ZENTIVA daganatellenes szer, ezért a többi potenciálisan toxikus vegyülethez hasonlóan a DOCETAXEL ZENTIVA oldat kezelése és elkészítése során óvatosságra van szükség. Kesztyű használata javasolt.

Amennyiben a DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a DOCETAXEL ZENTIVA koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a nyálkahártyákkal, akkor azokat vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

Az infúziós oldat elkészítése

NE használjon egyéb olyan docetaxel tartalmú gyógyszerkészítményt ezzel a gyógyszerrel együtt (DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).

A DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot NEM szükséges oldószerrel előzetesen feloldani, a készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra.

- Minden injekciós üveg csak egyszeri használatra alkalmas és felnyitás után azonnal felhasználandó. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a használatbani tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége. Szükséges lehet több DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazása a szükséges adag beadásához. Például 140 mg docetaxelhez 7 ml docetaxel koncentrátum oldatos infúzióhoz-t kell felhasználni.
- Aseptikus körülmények között, kalibrált 21G tűvel ellátott fecskendővel vegye ki az oldatos infúzióhoz való koncentrátumból a szükséges mennyiséget.

A „DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml”-t tartalmazó injekciós üvegben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.

- Ezután egyszerre injektálja be a DOCETAXEL ZENTIVA oldatos infúzióhoz való koncentrátumot az 5%-os glükóz oldatot vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba. Amennyiben 190 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, alkalmazzon nagyobb infúziós térfogatot annak érdekében, hogy a 0,74 mg/ml docetaxel koncentrációt ne haladja meg.
- Az infúziós zsákban vagy palackban lévő infúziós oldatot kézzel, ringató mozdulatokkal össze kell keverni.
- Mikrobiológiai szempontból, a feloldást / hígítást ellenőrzött, aseptikus körülmények között kell elvégezni és az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a feloldást / hígítást követő tárolási idő és a tárolás körülménye a felhasználó felelőssége.

A docetaxel infúziós oldatot ajánlás szerint hozzáadva az infúziós zsák tartalmához, az oldat 25°C alatt tárolva 6 órán keresztül stabil marad. Hat órán belül fel kell használni (beleértve azt az egy órás időtartamot is, ameddig az intravénás infúzió beadása tart).

Az ajánlások szerint elkészített infúziós oldat felhasználás alatti fizikai és kémiai stabilitását PVC-mentes infúziós zsákban, 2-8°C között, 48 óráig tárolva igazolták.

A docetaxel infúziós oldat túltelített, ezért idővel kikristályosodhat. Ha kristályok jelennek meg, az oldat nem használható tovább és megsemmisítendő.

- Mint minden parenterális készítményt, a DOCETAXEL ZENTIVA infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat kicsapódást tartalmaz, meg kell semmisíteni.

Megsemmisítés:

A fel nem használt készítményt és a hulladékokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni. A gyógyszert nem szabad kidobni a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba.

Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy hogyan semmisítse meg a feleslegessé vált gyógyszereket. Ezzel védi a környezetet.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt