I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg vízmentes docetaxelnek megfelelő docetaxel-trihidrátot tartalmaz egyadagos injekciós üvegenként.
A viszkózus oldat 40 mg/ml vízmentes docetaxelt tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok:
13 m/m%, 95 V/V%-os etanolt tartalmaz injekcióhoz való vízben (252 mg 95 V/V%-os etanol) az oldószert tartalmazó egyadagos injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz.
A koncentrátum tiszta, viszkózus, sárga, sárgásbarna oldat. Az oldószer színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőcarcinoma

A TAXOTERE 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).

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

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

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

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

Nem kissejtes tüdőrák

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

TAXOTERE 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.

Prosztatacarcinoma

A TAXOTERE prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma kezelésére javallt.
A TAXOTERE androgén deprivációs terápiával (ADT) kombinációban, prednizonnal vagy prednizolonnal, illetve prednizon vagy prednizolon nélkül, metasztatikus, hormonszenzitív prosztata carcinomában szenvedő betegek kezelésére javallt.

Gyomor adenocarcinoma

A TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 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).
Metasztatikus, 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/m^2, amit 1 órával az 50 mg/m^2 adagban alkalmazott doxorubicin és az 500 mg/m^2 adagban alkalmazott ciklofoszfamid adását követően, 3 hetenként, 6 cikluson keresztül kell alkalmazni (TAC protokoll) (lásd még az „Adag módosítása kezelés közben” fejezetet).
A lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő beteg kezelésére a docetaxel ajánlott adagja monoterápiában 100 mg/m^2. Elsővonalbeli kezelésben a kombinációs terápia

ajánlott adagja 75 mg/m^2 docetaxel és 50 mg/m^2 doxorubicin.

Trasztuzumabbal kombinálva a docetaxel ajánlott adagja 3 hetenként 100 mg/m^2, a trasztuzumab hetenkénti adása mellett. A 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/m^2 3 hetenként és 1250 mg/m^2 kapecitabin, naponta kétszer (étkezés után 30 percen belül) 2 héten át, amit 1-hetes szünet követ. A kapecitabin dózisának testfelszínnek megfelelő kiszámítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.

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

Prosztatacarcinoma
Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma
A docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2. 5 mg prednizon vagy prednizolon adandó *per os* naponta kétszer, folyamatosan (lásd 5.1 pont).

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

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

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

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)
  Az inoperábilis, lokálisan előrehaladott fej és nyaki squamosus sejtes carcinoma („squamous cell carcinoma of the head neck" – SCCHN) indukciós kezelésében a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2 egyórás infúzióban, melyet 75 mg/m^2 ciszplatin egyórás infúziója követ az első kezelési napon, majd 5-fluorouracil 750 mg/m^2/nap folyamatos infúziója következik 5 napon keresztül. Ez a kezelési séma 4 cikluson keresztül háromhetente ismétlendő. A kemoterápiás kezelést követően a betegeknek sugárkezelésben kell részesülniük.

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)
  A lokálisan előrehaladott (technikailag nem reszekábilis, sebészetileg kis valószínűséggel gyógyítható és szervmegőrző célú) fej- és nyaki squamosus sejtes carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek indukciós kezelésében, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2 egyórás intravénás infúzióban az első napon, melyet 100 mg/m^2 ciszplatin 30 perces – háromórás intravénás infúziója követ, végül naponta 1000 mg/m^2 5-fluorouracil követi, folyamatos infúzióban az 1.-től a 4. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismétlik, 3 kezelési cikluson keresztül. A kemoterápiát követően, a betegeket sugárkezeléssel kombinált kemoterápiában kell részesíteni.

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

Az emlőcarcinoma adjuváns kezelése
Meg kell fontolni a G-CSF primer profilaktikus alkalmazását azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinoma miatti docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid (TAC) adjuváns kezelésben részesülnek. Azoknál a betegeknél, akiknél lázas neutropenia és/vagy neutropeniás fertőzés alakul ki, a docetaxel dózisát az összes soron következő ciklusban 60 mg/m^2-re kell csökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 3-as vagy 4-es fokozatú stomatitisben szenvedő betegek adagját 60 mg/m^2-re kell csökkenteni.

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

A trasztuzumab adagjának módosításával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

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/m^2-re kell csökkenteni. Amennyiben egymást követő szövődményes neutropeniás események fordulnak elő, a docetaxel adagját 60-ról 45 mg/m^2-re kell csökkenteni. 4-es fokozatú thrombocytopenia esetén a docetaxel adagját 75-ről 60 mg/m^2-re kell csökkenteni. Amíg a neutrophil fehérvérsejtek száma nem emelkedik újra 1500 sejt/mm^3 fölé és a vérlemezkék száma nem emelkedik újra 100 000 sejt/mm^3 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, miden 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 szövődményes 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/m^2 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/m^2 (lásd 4.4 és 5.2 pont). Azon betegek számára, akiknek a szérum bilirubinszintje 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 adenocarcinomában 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 TAXOTERE biztonságosságát és hatásosságát 1 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek nasopharingealis carcinomájának kezelésében nem igazolták.
A TAXOTERE-nek gyermekeknél emlőcarcinoma, nem kissejtes tüdőcarcinoma, prostatacarcinoma, gyomorcarcinoma, továbbá feji és nyaki carcinoma esetén, kivéve a II-es és III-as típusú, kevéssé differenciált nasopharingealis carcinomát, nincs releváns alkalmazása.

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

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.

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

Rendelkezésre álló adatok hiányában a docetaxelt tilos súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

Hematológia

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

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

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

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 szövődményes neutropenia (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés) kockázatának csökkentése érdekében mérlegelni kell a primer G-CSF profilaxist azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinómájuk miatt TAC adjuváns kezelésben részesülnek. A TAC terápiában részesülő betegeket gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Gastrointestinalis reakciók

Óvatosság ajánlott a neutropeniás betegeknél, különösen a gastrointestinalis komplikációk kialakulása szemponjából 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 ismételten docetaxel kezelést. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban paklitaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakció alakult ki, nagyobb a kockázata a docataxel-kezelés során kialakuló túlérzékenységnek, 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, interstíciális pneumoniát/pneumonitist, interstíciális tüdőbetegséget, pulmonális fibrózist és légzési elégtelenséget jelentettek, melyek halálos kimenetelűek is lehetnek. Radiációs pneumonitis eseteit jelentették egyidejűleg sugárkezelésben is részesülő betegeknél.
Amennyiben új, vagy romló pulmonális tünetek jelentkeznek a betegeket gondosan ellenőrizni, azonnal megvizsgálni és megfelelően kezelni kell. A diagnózis felállításáig javasolt a docetaxel-kezelés megszakítása. A korai támogató kezelések segíthetnek az állapot javításában. A docetaxel-kezelés folytatásának előnyeit körültekintően kell mérlegelni.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Azokban a 100 mg/m^2 docetaxel monoterápiában részesülő 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 adenocarcinomában 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

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

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).

Tumorlízis-szindróma

Tumorlízis-szindrómát jelentettek a docetaxel-kezeléssel kapcsolatban az első és a második ciklust követően (lásd 4.8 pont). Szorosan ellenőrizni kell azokat a betegeket, akiknél fennáll a tumorlízis-

szindróma kockázata (pl. vesekárosodás, hyperuricaemia, kiterjedt daganat, gyors progresszió). A kezelés megkezdése előtt ajánlott a dehidráció korrekciója és a magas húgysavszint kezelése.

Egyéb

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

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

Az emlőcarcinoma adjuváns kezelésével kapcsolatos további figyelmeztetések

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

Gyomor-bélrendszeri szövődmények
Neutropeniaval 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 ≥10%-kal nagyobb a 65 éves vagy ennél idősebb betegeknél, mint a fiatalabbaknál. A kezeléssel összefüggő láz, hasmenés, étvágytalanság és a perifériális oedema gyakorisága ≥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, dyspnoéról, 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 ≥10% volt a 65 éves vagy idősebb betegeknél a fiatalabb betegekkel összehasonlítva.
TCF-vel kezelt időseket szigorúan ellenőrizni kell.

Segédanyagok

Ez a készítmény 13 m/m% 95 V/V%-os etanolt (alkohol), azaz legfeljebb 252 mg 95 V/V-os etanolt tartalmaz oldószeres injekciós üvegenként, ami 6 ml sörrel vagy 2,6 ml borral megegyező adag.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.
Terhes vagy szoptató nők, gyermekek és magas rizikófaktorú betegek, például májbetegség vagy epilepszia esetén alkalmazása megfontolandó.

Figyelembe kell venni a központi idegrendszerre gyakorolt lehetséges hatásokat.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások 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, itrakonazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakinavir, telitromicin és vorikonazol) történő együttadása nem kerülhető el, szoros klinikai megfigyelés indokolt, valamint az erős CYP3A4 gátlóval történő kezelés alatt megoldás lehet a docetaxel adagjának módosítása (lásd 4.4 pont). Egy 7 beteggel végzett farmakokinetikai vizsgálatban a docetaxel és az erős CYP3A4 gátló ketokonazol együttes alkalmazása a docetaxel-clearance jelentős, 49%-os csökkenéséhez vezetett.
A docetaxel farmakokinetikáját prednizon mellett metasztatikus prosztatarákban szenvedő betegekben vizsgálták. A docetaxelt a CYP3A4 metabolizálja és a prednizon a CYP3A4 ismert induktora.
A prednizon nem befolyásolta statisztikailag jelentős mértékben a docetaxel farmakokinetikáját.

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/ Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

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

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

Terhesség

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

Szoptatás

A docetaxel lipofil anyag, de nem ismert, hogy kiválasztódik-e az anyatejbe.
A szoptatott csecsemőknél jelentkező mellékhatások lehetősége miatt a docetaxel-kezelés ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

- 1312 beteg 100 mg/m^{2,}, 121 beteg pedig 75 mg/m^2 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), doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 300, gyomor adenocarcinomában 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 carcinomában 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 (≥1/10), gyakori (≥1/100 – <1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (≥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 reverzíbilis volt és nem kumulativ; a mélypontot átlagosan 7 nap alatt érte el és a súlyos neutropenia (< 500 sejt/mm^3) 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 ≥ 10%-ban előforduló nemkívánatos események (minden súlyossági fokban) vannak feltüntetve. Összehasonlítva a trasztuzumabbal kombinált kezelési kart a docetaxel monoterápiás kezelési karral, emelkedett a súlyos nemkívántos események (40% ill. 31%) valamint a 4-es fokozatú (34% ill. 23%) nemkívántos események előfordulási gyakorisága.

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

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

Az alábbi nemkívánatos gyógyszerhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

Immunrendszeri betegségek és tünetek

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

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Súlyos perifériás neurotoxicitás kialakulása esetén a dózist csökkenteni kell. (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az enyhétől közepes fokúig terjedő sensoros tünetekre a paraesthesia, dysaesthesia vagy az égő fájdalom jellemző. A motoros jellegű neurológiai tüneteket főleg a gyengeség jellemzi.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Reverzíbilis 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 TAXOTERE 100 mg/m^2 monoterápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**	**Nem gyakori mellékhatások**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 5,7%; beleértve a szepszist és a tüdőgyulladást is, melyek 1,7%-a halálos kimenetelű volt)	G4 neutropeniával összefüggő fertőzés (G3/4: 4,6%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 76,4%); Anaemia (G3/4: 8.9%); Lázas neutropenia	Thrombocytopenia (G4: 0,2%)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 5,3%)		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 4,1%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 4%); Ízérzés zavara (súlyos: 0,07%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,7%)	Szívelégtelenség

Érbetegségek és tünetek		Hypotonia; Hypertonia; Haemorrhagia	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe (súlyos: 2,7%)		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis (G3/4: 5,3%); Hasmenés (G3/4: 4%); Hányinger (G3/4: 4%); Hányás (G3/4: 3%)	Székrekedés (súlyos: 0,2%); Hasi fájdalom (súlyos 1%); Gastrointestinalis vérzés (súlyos: 0,3%)	Oesophagitis (súlyos: 0,4%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; Bőrreakció (G3/4: 5,9%); Körömrendellenességek (súlyos: 2,6%)		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (súlyos: 1,4%)	Arthralgia	
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 TAXOTERE 100 mg/m^2 monoterápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek
Ritka: vérzéses epizódok 3/4 fokozatú thrombocytopeniával

Idegrendszeri betegségek és tünetek
100 mg/m^2 docetaxel-kezelést követően a neurotoxikus mellékhatások a betegek 35,3%-ánál reverzíbilisek voltak. Az események 3 hónapon belül spontán reverzíbilisek voltak.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
Nagyon ritka: egy esetben fordult elő nem reverzíbilis alopecia a vizsgálat végén. A bőrelváltozások 73%-a 21 napon belül reverzíbilis volt.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók
A kezelés abbahagyásáig adott kumulatív dózis medián értéke több mint 1000 mg/m^2, a folyadékretenció reverzíbilissé 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/m^2) a premedikáció nélküli beteghez viszonyítva (a kumulatív dózis medián értéke: 489,7 mg/m^2), bár egyes betegeknél a kezelés elején is jelentették.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem kissejtes tüdőcarcinomában TAXOTERE 75 mg/m^2 monoterápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 5%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 54,2%); Anaemia (G3/4: 10,8%); Thrombocytopenia (G4: 1,7%)	Lázas 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/m^2 dózisú TAXOTERE-terápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**	**Nem gyakori mellékhatások**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (G3/4: 7,8%)		

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**	**Nem gyakori mellékhatások**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 91,7%); Anaemia (G3/4: 9,4%); Lázas neutropenia; Thrombocytopenia (G4: 0,8%)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 1,2%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Anorexia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 0,4%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség; Arrhythmia (nem súlyos)	
Érbetegségek és tünetek			Hypotonia
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/m^2 dózisú TAXOTERE-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%)	Lázas neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 2,5%)		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 3,7%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 2%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,7%)	Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia (G3/4: 0,7%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 9,6%); Hányás (G3/4: 7,6%); Hasmenés (G3/4: 6,4%); Stomatitis (G3/4: 2%)	Székrekedés	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; Körömrendellenességek (súlyos: 0,7%); Bőrreakció (G3/4: 0,2%)		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (súlyos: 0,5%)		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (súlyos: 9,9%); Folyadékretenció (súlyos: 0,7%); Láz (G3/4: 1,2%)	A beadást követő helyi reakciók; Fájdalom	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (2,1%); G3/4 emelkedett 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 trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú TAXOTERE-terápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 51,5%); Lázas 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; nasopharingitis; dyspnoe; köhögés; rhinorrhoea	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger; hasmenés; hányás; székrekedés; stomatitis; dyspepsia; hasi fájdalom	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; erythema; kiütés; körömrendellenességek	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia; arthralgia; végtagfájdalom; csontfájdalom; hátfájás	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia; perifériás oedema; pyrexia; kimerültség; nyálkahártya gyulladás; fájdalom; influenzaszerű tünetek; mellkasi fájdalom; hidegrázás	Letargia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlygyarapodás	

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú TAXOTERE-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/m^2 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 emlőcarcinomában kapecitabinnal kombinált 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE-terápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Oralis candidiasis (G3/4: <1%)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 63%); Anaemia (G3/4: 10%)	Thrombocytopenia (G3/4: 3%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 1%); Csökkent étvágy	Dehidráció (G3/4: 2%)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Ízérzés zavara (G3/4: <1%); Paresthesia (G3/4: <1%)	Szédülés; Fejfájás (G3/4: <1%); Perifériás neuropathia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Pharyngolaryngealis fájdalom (G3/4: 2%)	Dyspnoe (G3/4: 1%); Köhögés (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4: <1%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis (G3/4: 18%); Hasmenés (G3/4: 14%); Hányinger (G3/4: 6%); Hányás (G3/4: 4%); Székrekedés (G3/4: 1%); Hasi fájdalom (G3/4: 2%); Dyspepsia	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%); Körömelszíneződés (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/m^2 dózisú TAXOTERE-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%); Lázas neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 1,2%); 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 balkamra funkció (G3/4: 0,3%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspnoe (G3/4: 0,6%); Köhögés (G3/4: 0%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 2,4%); Hasmenés (G3/4: 1,2%); Stomatitis/pharingitis (G3/4: 0,9%); Hányás (G3/4: 1,2%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 6%); 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/m^2 dózisú TAXOTERE-terápia esetén (STAMPEDE vizsgálat)

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3-4: 12%); Anaemia Lázas neutropenia (G3-4: 15%)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3-4: 1%)
Endokrin betegségek és tünetek		Diabetes (G3-4: 1%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Anorexia
Pszichiátriai kórképek	Insomnia (G3: 1%)	

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

[a] GETUG AFU15 vizsgálatból

A mellékhatások táblázatos összefoglalása doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált, 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE 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%); Lázas neutropenia (G3/4: NA)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 1,5%)		

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**	**Nem gyakori mellékhatások**
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%)		
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/m^2 dózisú TAXOTERE adjuváns terápia esetén nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív

(GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél

Idegrendszeri betegségek és tünetek
A TAX 316 vizsgálatban a perifériás szenzoros neuropathia a kezelés során jelentkezett és a követési periódusig fennmaradt a TAC-karon 84 betegnél (11,3%), és a FAC-karon 15 betegnél (2%). A követési periódus végén (átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 10 betegnél (1,3%) a FAC-karon pedig 2 betegnél (0,3%) észleltek perifériás szenzoros neuropathiát.
A GEICAM 9805 vizsgálatban a perifériás szenzoros neuropathia, mely a kezelés során jelentkezett a TAC-karon 10 betegnél (1,9%) és a FAC-karon 4 betegnél (0,8%) maradt fent a követési periódusig. A követési periódus végén (átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) a FAC-karon pedig 1 betegnél (0,2%) észleltek perifériás szenzoros neuropathiát.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek
A TAX 316 vizsgálatban a TAC-karon 26 betegnél (3,5%), míg a FAC-karon 17 betegnél (2,3 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség. Több mint 30 nappal a kezelési periódust követően mindkét karon egy kivételével minden betegnél pangásos szívelégtelenséget diagnosztizáltak. A TAC-karon 2 beteg, míg a FAC-karon 4 beteg halt meg szívelégtelenség miatt.
A GEICAM 9805 vizsgálatban a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) és a FAC-karon is 3 betegnél (0,6 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség a követési időszak alatt. A követési periódus végén (tényleges követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon egy betegnél sem állt fenn pangásos szívelégtelenség és egy beteg meghalt dilatatív cardiomyopathia miatt a TAC-karon, illetve a FAC-karon 1 betegnél (0,2%) észeltek 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 amenorrheát, 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. Amenorrheát a követési periódus végén (átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 744 betegből 121 betegnél (16,3%) a FAC-karon pedig 86 betegnél (11,7%) észleltek.
A GEICAM 9805 vizsgálatban amenorrheát, mely a kemoterápia során jelentkezett és a követési periódusig perzisztált a TAC-karon 18 betegnél (3,4%) és a FAC-karon 5 betegnél (17,0%) jelentettek.Amenorrhea a követési időszak végén (átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon 7 betegnél (1,3%), a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,8%) volt megfigyelhető.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók
A TAX 316 vizsgálatban perifériás oedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig fennmaradt, a TAC-karon 744 betegből 119–nél (16,0%), míg a FAC-karon 736 betegből 23-nál (3,1%) jelentettek. Perifériás oedemát a követési periódus végén (tényleges átlagos átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 19 betegnél (2,6%) a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,5%) észleltek.
A TAX 316 vizsgálatban lymphoedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig fennmaradt, a TAC-karon 744 betegből 11–nél (1,5%), és a FAC-karon 736 betegből 1-nél (0,1%) jelentettek. Lymphoedemat a követési periódus végén (tényleges átlagos átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 6 betegnél (0,8%) a FAC-karon pedig 1 betegnél (0,1%)

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

A GEICAM 9805 vizsgálatban perifériás oedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a követési periódusig perzisztált, a TAC-karon 4 betegnél (0,8%), míg a FAC-karon 2 betegnél (0,4%) jelentettek. Perifériás oedemát a követési periódus végén (tényleges átlagos átlagos követési idő 10 év 5 hónap) a TAC-karon egy betegnél sem észleltek, míg a FAC karon 1 betegnél (0,1%) volt megfigyelhető.
Lymphoedema, mely a kezelés alatt kezdődött a TAC-karon 5 betegnél (0,9%) és a FAC-karon 2 betegnél (0,4%) perzisztált a követési periódusig. Lymphoedemát a követési periódus végén a TAC -karon 4 betegnél (0,8%) a FAC karon pedig 1 betegnél (0,1%) észleltek.
Astheniát, mely a kezelés alatt kezdődött és a a követési időszakig perzisztált a TAC-karon 12 betegnél (2,3%), a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,8%) figyeltek meg. Asthenia a követési periódus végén a TAC-karon 2 betegnél (0,4%), a FAC-karon pedig 2 betegnél (0,4%) volt megfigyelhető.

Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma
A TAX 316 vizsgálatban a 10 éves követési periódust követően 744 TAC betegből 3-nál (0,4%), míg 736 FAC betegből 1-nél (0,1%) jelentettek akut leukaemiát. A TAC-karon 1 beteg (0,1%) és a FAC-karon is 1 beteg (0,1%) halt meg akut myelod leukémia következtésben a követési periódus alatt (átlagos követési idő 8 év). Myelodysplasia-szindrómát 744 TAC betegből 2 esetben (0,3%), míg 736 FAC betegből 1 esetben (0,2%) 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 C-CSF profilaxissal és anélkül (GEICAM 9805)

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása gyomor adenocarcinomában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE-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%); Lázas neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 1,7%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 8,7%)	Szédülés (G3/4: 2,3%); perifériás motoros neuropathia (G3/4: 1,3%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés (G3/4: 0%)
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Halláskárosodás (G3/4: 0%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 1,0%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés (G3/4: 19,7%); Hányinger (G3/4: 16%); Stomatitis (G3/4: 23,7%); Hányás (G3/4: 14,3%)	Székrekedés (G3/4: 1%); Emésztőrendszeri fájdalom (G3/4: 1%); Oesophagitis/dysphagia/odynophagia (G3/4: 0,7%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4%);	Bőrkiütés viszketéssel (G3/4: 0,7%); Körömrendellenességek (G3/4: 0,7%); Hámlás (G3/4: 0%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 19%); Láz (G3/4: 2,3%); Folyadékretenció (súlyos/életveszélyes 1%)	

Lehetséges mellékhatások gyomor adenocarcinomában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált, 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE-terápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek
Lázas 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). Lázas 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/m^2-es dózisú TAXOTERE-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%);	Lázas 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%)	

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 3,4%); Láz (G3/4: 0,6%); Folyadékretenció; Oedema		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Súlygyarapodás	

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

MedDRA – 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%); Lázas neutropenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia/parosmia (G3/4: 0,4%); Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%)	Szédülés (G3/4: 2,0%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)	
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

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások<1%-ában fellép
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 13,9%); Stomatitis (G3/4: 20,7%); Hányás (G3/4: 8,4%); Hasmenés (G3/4: 6,8%); Oesophagitis/dysphagia/odynophagia (G3/4: 12,0%); Székrekedés (G3/4: 0,4%)	Dyspepsia (G3/4: 0,8%); Gastrointestinalis fájdalom (G3/4: 1,2%); Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,4%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4,0%); Viszkető bőrkiütés	Száraz bőr; Hámlás	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia (G3/4: 0,4%)	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 4,0%); Láz (G3/4: 3,6%); Folyadékretenció (G3/4: 1,2%); Oedema (G3/4: 1,2%)		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlycsökkenés		Súlygyarapodás

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

Jóindulatú, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)
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, emlőkarcinomában 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 reverzíbilisek voltak.
Ritkán jelentettek fokozott könnyezést conjunctivitisszel együtt vagy anélkül, valamint fokozott könnyezéssel járó könnycsatorna elzáródást. Docetaxellel kezelt betegeknél cystoid macula oedema (CMO) eseteit jelentették.

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei
Beszámoltak ototoxicitás, hallászavar és/vagy halláscsökkenés ritka eseteiről.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek
Myocardialis infarctus ritka eseteit jelentették.
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, interstíciális 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 perforatiót is, következtében jelentkező dehydratio ritka előfordulását jelentették. Ileus és bélelzáródás ritka eseteit jelentették.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek
A májgyulladás nagyon ritka eseteit jelentették, melyek néha halálos kimenetelűek voltak, kiváltképp a már előzetesen fennálló májbetegségben szenvedő betegeknél.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
Lupus erythematosus bőr manifesztációja, hólyagos bőrkiütések, mint erythema multiforme, és bőrt érintő súlyos mellékhatások, köztük Stevens-Johnson-szindróma (SJS), toxikus epidermális nekrolízis (TEN), és akut generalizált exantematózus pusztulózis (AGEP), fordultak elő docetaxel alkalmazása során.
Docetaxel-kezelés során beszámoltak scleroderma-szerű elváltozásokról is, melyeket általában perifériás lymphoedema előz meg. Permanens alopecia (gyakoriság nem ismert) eseteit jelentették.

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók
A korábban besugárzott területeken ritkán jelentkezhet postirradiatiós elváltozás.
Az injekció beadási helyén az ún. „recall-jelenséget” (a docetaxel más helyen történő beadását követő, korábbi extravazáció helyén fellépő bőrreakció ismétlődését) figyelték meg a korábbi extravazáció helyén (gyakorisága nem ismert).
A folyadékretenciót nem kísérték akut oliguriás vagy hypotoniás epizódok. Dehydratiót, illetve pulmonális ödémát ritkán jelentettek.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

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

A csont és izomrendszer betegségei és tünetei
Myositist jelentettek a docetaxel-kezelés során (gyakoriság nem ismert).

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

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Emlőcarcinoma

TAXOTERE 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) ≥80% esetén 18-70 év közötti betegeknél. A pozitív nyirokcsomók száma (1-3, 4+) alapján történő besorolást követően 1491 beteget randomiztak. Az egyik csoport 50 mg/m^2 doxorubicin és 500 mg/m^2 ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m^2 docetaxelt (TAC csoport), míg a másik csoport 50 mg/m^2 doxorubicin adását követően 500 mg/m^2 fluorouracilt és 500 mg/m^2 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 (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy infekció) lépett fel. A TAC vizsgálati csoportba került betegek antibiotikum profilaxisként napi kétszer 500 mg ciprofloxacint kaptak szájon át, 10 napon át minden ciklus 5. napjától kezdődően vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén és/vagy progeszteron receptor-pozitív betegek mindkét vizsgálati csoportban napi 20 mg tamoxifént kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 69%-ánál, ill. a FAC-kezelést kapók 72%-ánál a helyi irányelveknek megfelelően adjuváns sugárkezelést írtak elő a részvevő intézményekben.
Két interim és egy végső elemzést végeztek. Az első interim elemzést 3 évvel azutánra tervezték, hogy a betegek fele beválasztása került. A második interim elemzést 400 DFS esemény regisztrálása után végezték, mely 55 hónapos követésnek felel meg. A végső elemzésre azután került sor, miután minden beteg elérte a 10 éves követési periódust (kivéve akiknél DFS eseményt jelentettek vagy idő előtt elvesztek az utánkövetési időszak során). Az elsődleges hatásossági végpont a betegségmentes túlélés (DFS), míg a másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt.

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

Összfoglalva, 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:

		Betegségmentes túlélés			**Teljes túlélés**		
Beteg alcsoportok	**Betegek száma**	**Relatív hazárd***	**95%-os CI**	**p =**	**Relatív hazárd***	**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 hazárd 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 TAXOTERE adjuváns

alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomában olyan betegek esetén, akik alkalmasak a kemoterápiára. Ezerhatvan, olyan beteget randomizáltak 50 mg/m^2 doxorubicin és 500 mg/m^2 ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m^2 TAXOTERE (539 beteg a TAC-karon) vagy 50 mg/m^2 doxorubicin adását követően 500 mg/m^2 fluorouracil és 500 mg/m^2 ciklofoszfamid (521 beteg a FAC-karon) adjuváns terápiájaként történő adására, akik operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomában szenvednek, és akiknél az 1998-as St. Gallen kritériumok szerint (tumor méret > 2 cm és/vagy negatív ER és PR és/vagy magas szövettani/nuclear grade (grade 2-3) és/vagy <35 év) magas a relapszus kockázata. Mindkét kezelés háromhetente egy alkalommal történt, 6 cikluson keresztül. A TAXOTERE 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 hazárd = 0,68, 95%-os CI (0,49-0,93), p = 0,01). A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél 16,5%-kal csökkent a relapszus kockázata a FAC-kezelésben részesülőkhöz képest (relativ hazard = 0,84, 95%-os CI (0,65-1,08), p = 0,1646). A DFS adatok statisztikailag nem voltak szignifikánsak, de a tendencia még mindig a TAC-kezelés javára volt pozitív.

A medián követési periódus 77. hónapjában a teljes túlélés szignifikánsan magasabb volt a TAC-karon, a halálozási kockázatnak a FAC-karon észlelthez viszonyított 24%-os csökkenésével (relatív hazárd = 0,76; 95%-os CI (0,46-1,26), p = 0,29). Mindazonáltal a teljes túlélés eloszlása nem különbözött szignifikánsan a két csoportban. A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél a halálozás kockázatának csökkenése 9%-os volt a FAC-kezelésben részesülő betegekéhez képest (relativ 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 hazárd*	**95%-os CI**
Összesen	539	0,68	0,49-0,93

Életkor szerinti 1-es kategória			
<50 év	260	0,67	0,43-1,05
≥50 év	279	0,67	0,43-1,05
Életkor szerinti 2-es kategória			
<35 év	42	0,31	0,11-0,89
≥35 év	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreceptor státusz			
Negatív	195	0,7	0,45-1,1
Pozitív	344	0,62	0,4-0,97
Tumor mérete			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Szövettani grade			
Grade 1 (ide tartozik a meg nem határozott grade is)	64	0,79	0,24-2,6
Grade 2	216	0,77	0,46-1,3
Grade 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopauza státusza			
Premenopauza	285	0,64	0,40-1
Postmenopauza	254	0,72	0,47-1,12

*az 1-nél kisebb relatív hazárd (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 hazárd (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 = progeszteron-receptor
[a]ER/PR-negatív vagy Grade 3 vagy >5 cm-es tumorméret

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

TAXOTERE monoterápia

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkilálószerre nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő beteget vizsgáltak, akik az

ajánlott, 100 mg/m^2 docetaxelt kapták három hetente egyszer.

Az alkilálószerre nem reagáló betegeknél a docetaxelt doxorubicinnal hasonlították össze (75 mg/m^2 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 doxorubucinnal kezeltek közül 15 beteg (9%) szakította meg a kezelést kardiális toxicitás miatt (három esetben fatális pangásos szívelégtelenség következett be).

Antraciklinre nem reagáló betegeknél a docetaxelt mitomicin-C és vinblasztin kombinációjával hasonlították össze (12 mg/m^2 hat hetente és 6 mg/m^2 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/m^2 adagban és egyórás infúzióban alkalmazva, a másik csoport paklitaxel-kezelést kapott 175 mg/m^2 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 meghosszabította 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%).

TAXOTERE doxorubicinnal kombinációban

Egy nagy, randomizált, III. fázisú vizsgálatot végeztek 429, korábban nem kezelt, metasztatizáló betegségben szenvedő betegnél, akiknél a doxorubicint (50 mg/m^2) docetaxellel (75 mg/m^2) (AT-kar), illetve a doxorubicint (60 mg/m^2) ciklofoszfamiddal (600 mg/m^2) (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. Másrészről, az AC-karon a súlyos anaemia incidenciája nagyobb volt (15,8% vs. 8,5%), mint az AT-karon, és a súlyos kardiális toxicitás incidenciája is nagyobb volt: pangásos szívelégtelenség (3,8% vs. 2,8%), bal kamra ejekciós frakció (LVEF) 20%-nál nagyobb abszolút csökkenése (13,1% vs. 6,1%), LVEF 30%-nál nagyobb abszolút csökkenése (6,2% vs. 1,1%). Toxikus haláleset az AT-karon egy betegnél (pangásos szívelégtelenség), az AC-karon 4 betegnél történt (1 betegnél szeptikus sokk miatt, 3 betegnél pangásos szívelégtelenség miatt).
Az European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) kérdőív segítségével vizsgált életminőség mindkét karban összehasonlítható és stabil volt a kezelés alatt és az utánkövetés során is.

TAXOTERE 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/m^2) 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 fluorescensz *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

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

[2] A túlélés becsült medián ideje

TAXOTERE kapecitabinnal kombinációban

Egy multicentrikus, randomizált, kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálat adatai támasztják alá a docetaxel kapecitabinnal történő kombinált alkalmazását lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésében előzetes citotoxikus kemoterápia – például antraciklint tartalmazó – sikertelenségét követően. Ebben a vizsgálatban 255 beteget randomizáltak a docetaxellel (75 mg/m^2 egyórás infúzióban három hetente) és kapecitabinnal (1250 mg/m^2 naponta kétszer két hétig, amit egyhetes nyugalmi periódus követ), illetve 256 beteget a csak docetaxellel kezelt csoportba (100 mg/m^2 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 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).

<u>*Nem kissejtes tüdőrák*</u>

Előzetes kemoterápiás kezelésben részesült betegek, sugárterápiával vagy anélkül

A III. fázisú vizsgálatokban az előzetesen már kezelt betegeknél a progresszióig eltelt idő (12,3 hét vs. 7 hét) és a teljes túlélés jelentősen hosszabb volt a 75 mg/m^2 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/m^2 dózisban adott docetaxel esetén kevesebb volt a morfin használat ($p < 0,01$), a nem opioid analgetikumok használata ($p < 0,01$), az egyéb, a betegséggel összefüggő gyógyszerhasználat ($p = 0,06$), valamint a sugárterápia ($p < 0,01$).

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

TAXOTERE platina származékokkal kombinációban előzetes kemoterápiában nem részesült betegeknél

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

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 hazárd: 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 hazárd: 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 Karnosfky-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.

Prosztatacarcinoma

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma

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

- docetaxel 75 mg/m^2 háromhetente, 10 alkalommal
- docetaxel 30 mg/m^2 6 hetes ciklusban, az első 5 héten át heti egyszer alkalmazva, 5 alkalommal
- mitoxantron 12 mg/m^2 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 végponjait 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 hazárd	*0,761*	*0,912*	*--*
95%-os CI	*(0,619-0,936)*	*(0,747-1,113)*	*--*
*p-érték†**	*0,0094*	*0,3624*	*--*
Betegek száma	*291*	*282*	*300*
*PSA** válasz arány (%)*	*45,4*	*47,9*	*31,7*
95%-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: Prosztata 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 metasztatikus, 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/m^2 docetacel, 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 porsztatarákban szenvedő betegeknél, a medián teljes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a docetaxel kezelési csoportban, mint a szokásos kezelést önagában 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 prosztatacarcinomában szenvedő betegeknél, a docetaxel-karon megfigyelt hatássossági 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 hazárd	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 hazárd	0,66	
95%-os CI	(0,57-0,76)	
p-érték[a]	< 0,001	

[a]A 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

[b]Recidívamentes 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; csontrendszert érintő esemény; vagy prosztatacarcinoma okozta halál.

CHAARTED vizsgálat

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

- ADT + 75mg/m^2 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 jeletett 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 hatássossága 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 hazárd	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 hazárd	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 prosztatcarcinoma jelentkezéséig eltelt idő[b]		
Medián (hónap)	20,2	11,7
95%-os CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Korrigált relatív hazárd	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 hazárd	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 adenocarcinomában – beleértve a gastroesophagealis junkció adenocarcinomáját – 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/m^2 az első napon) és 5-fluorouracillal (F) (750 mg/m^2 naponta 5 napig) kombinált docetaxellel (T) (75 mg/m^2 az első napon) történt, vagy ciszplatinnal 100 mg/m^2 az első napon) és 5-fluorouracillal (1000 mg/m^2 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 kockázatcsökkenése 32,1% volt és összefüggött egy szignifikánsan hosszabb progresszióig eltelt idővel (p = 0,0201), a TCF-kar javára. A teljes túlélés, a mortalitás kockázatának 22,7%-os csökkenésével együtt szintén szignifikánsan hosszabb volt (p = 0,0201), a TCF-kar javára. A hatásossági eredményeket a következő táblázatban foglalták össze.

A docetaxel hatásossága gyomor adenocarcinomában 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 hazárd (95%-os CI) *p-érték	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
A túlélés medián ideje (hónap) (95%-os CI) 2 éves becsült érték (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Relatív hazárd (95%-os CI) *p-érték	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Összesített válaszarány (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-érték	0,0106	
Betegség progressziója mint a legjobb Összesített Válasz (%)	16,7	25,9

*Nem rétegzett log rang-próba

A kor, nem és 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/m^2 docetaxel (T), majd 75 mg/m^2 ciszplatin (P), végül 750 mg/m^2 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 ≥ 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/m^2 ciszplatint (P) és 1000 mg/m^2 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 ≥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/hiperfrakcionált sugárkezeléssel (naponta kétszer, a besugárzások között 6 óra szünettel, öt napon keresztül) végezték. A gyorsított séma esetén 70 Gy, a hiperfrakcionált kezelés esetén 74 Gy volt az ajánlott teljes sugárdózis. A TPF-karon szereplő betegek 10 napon keresztül napi kétszer, szájon át alkalmazott 500 mg ciprofloxacin antibiotikum profilaxisban részesültek, melyet minden egyes ciklus 5. napján kezdtek el vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A vizsgálat elsődleges végpontjaként a progressziómentes túlélés (PFS) szignifikánsan hosszabb volt a TPF-karon kezelt betegek esetén a PF-karral összehasonlítva, p = 0,0042 (medián PFS: 11,4 vs 8,3 hónap) 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 hazárd (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 hazárd (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 hazárd (95%-os CI) **p-érték	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Egynél kisebb relatív hazárd 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, melynek a fej- és nyak alskáláját 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 lévőknél.
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 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 hazárd (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 kockázatcsökkenést 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 hazárd: (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 hazárd: (95%-os CI) **p-érték	0,71 (0,56 – 0,90) 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 hazárd 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 TAXOTERE vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőcarcinoma, nem kissejtes tüdőcarcinoma, prosztatacarcinoma, gyomorcarcinoma továbbá feji és nyaki carcinoma esetén, kivéve a II-es és III-as típusú kevéssé 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/m^2-es adagolás mellett határozták meg. A docetaxel kinetikai profilja dózistól független, és a három eloszlási teres farmakokinetikai modellnek felel meg, az alfa fázisra 4 perces, a béta fázisra 36 perces, a gamma (terminális) fázisra pedig 11,1 és 17,5 óra közötti felezési idővel, 24 órán belüli mintavétel esetében. Egy további vizsgálatban, amelyben a docetaxel farmakokinetikáját értékelték a betegeknél, hasonló (75–100 mg/m^2) dózisok, de hosszabb (22 napos) időintervallum esetén, hosszabb, 91–120 óra közötti, átlagos terminális eliminációs felezési időt találtak. A késői szakasz részben annak tulajdonítható, hogy a docetaxel viszonylag lassan áramlik ki a perifériás eloszlási térből.

Eloszlás

A 100 mg/m^2-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/m^2, 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 ^{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 radiaoaktív 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 paramétekerek 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 ≥ 1,5× 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_{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 genotoxikusnak bizonyult, aneugén mechanizmuson keresztül. Az Ames-tesztben vagy a CHO/HGPRT génmutációs assay-ben viszont nem váltott ki mutagén hatást. Ezek az eredmények összhangban állnak a docetaxel farmakológiai aktivitásával.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg:
poliszorbát 80,
citomsav.

Oldószeres injekciós üveg:
95%-os etanol,
injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

- 2 év.
- Premix oldat: A premix oldat 10 mg/ml docetaxelt tartalmaz, és elkészítés után azonnal fel kell használni. Mindamellett bizonyított, hogy a premix oldat kémiai és fizikai stabilitását mind 2°C és 8ºC között, mind szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 ºC-on) 8 órán át megőrzi.
- Infúziós oldat: a szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 ºC-on) tárolt infúziós oldatot 4 órán belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

2°C felett, de 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

Minden buborékcsomagolás tartalmaz:
- 1 db egyadagos koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget és
- 1 db egyadagos oldószeres injekciós üveget.

<u>TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz injekciós üvege</u>

I-es típusú, 7 ml-es, átlátszó injekciós üveg zöld lepattintható kupakkal ellátva.

Az injekciós üveg 0,5 ml 40 mg/ml koncentrációjú docetaxel oldatot tartalmaz poliszorbát 80-ban (töltet térfogat: 24,4 mg/0,61 ml). Ezt a töltet térfogatot a TAXOTERE fejlesztése során határozták meg annak a folyadékveszteségnek a kompenzálására, amely a premix elkészítése során (lásd 4 pont) a habzás, az üveg falára történő feltapadás és a „holt térfogat" miatt következik be. Ez a töltetrámérés biztosítja, hogy a TAXOTERE injekciós üveghez járó oldószer teljes tartalmával történő hígítás után, minimumálisan kinyerhető 2 ml 10 mg/ml docetaxel tartalmú premix oldatot kapjunk, ami megfelel a feltüntetett 20 mg/0,5 ml injekciós üveg mennyiségnek.

Oldószeres injekciós üveg

I-es típusú 7 ml-es átlátszó injekciós üveg átlátszó lepattintható kupakkal ellátva.

Az oldószeres injekciós üveg 1,5 ml 13 m/m%, 95%-os etanolt tartalmaz, injekcióhoz való vízben (töltet térfogat: 1,98 ml).
Az oldószeres injekciós üveg teljes tartalmát a TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz injekciós üvegének tartalmához adva 10 mg/ml docetaxelt tartalmazó premix oldatot kapunk.

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

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

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

Előkészítés az intravénás alkalmazásra

a) A TAXOTERE premix oldat (10 mg docetaxel/ml) elkészítése

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

Tűvel ellátott fecskendőt használva, aszeptikusan szívja fel a TAXOTERE-hez való oldószeres injekciós üveg egész tartalmát azáltal, hogy részben felfordítja az injekciós üveget.

A fecskendő teljes tartalmát fecskendezze a megfelelő TAXOTERE injekciós üvegbe.

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

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

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

b) Az infúziós oldat elkészítése

Egynél több premix injekciós üvegre lehet szükség ahhoz, hogy a beteg számára szükséges adagot megkapjuk. A beteg számára szükséges, milligrammban kifejezett adag alapján, beosztással ellátott és tűvel felszerelt fecskendők segítségével aszeptikusan szívja ki a megfelelő térfogatú, 10 mg/ml

docetaxelt tartalmazó premix oldatot a kellő számú premix injekciós üvegből. Például egy 140 mg-os docetaxel adaghoz 14 ml docetaxel premix oldatra lenne szüksége.

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

Ha 200 mg-nál nagyobb docetaxel dózisra van szükség, akkor nagyobb mennyiségű infúziós oldatot használjon, így az infúziós oldat koncentrációja nem haladja meg a 0,74 mg/ml-t.

Az infúziós zsákban vagy palackban lévő infúziós oldatot kézzel, ringató mozdulatokkal össze kell keverni.
A TAXOTERE infúziós oldatot 4 órán belül fel kell használni. Aszeptikus körülmények között egyórás infúzió formájában szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 ºC-on) és normál világítási körülmények mellett kell beadni.

Mint minden parenterális készítményt, a TAXOTERE premix oldatot és infúziós oldatot használat előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Amennyiben az oldat csapadékot 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

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/95/002/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1995. november 27.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. január 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

80 mg vízmentes docetaxelnek megfelelő docetaxel-trihidrátot tartalmaz egyadagos injekciós üvegenként
A viszkózus oldat 40 mg/ml vízmentes docetaxelt tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok:
13 m/m%, 95 V/V%-os etanolt tartalmaz injekcióhoz való vízben (932 mg 95 V/V%-os etanol) az oldószert tartalmazó egyadagos injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz.
A koncentrátum tiszta, viszkózus, sárga, sárgásbarna oldat. Az oldószer színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőcarcinoma

A TAXOTERE 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).

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

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

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

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

Nem kissejtes tüdőrák

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

TAXOTERE 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.

Prosztatacarcinoma

A TAXOTERE prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma kezelésére javallt.

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

Gyomor adenocarcinoma

A TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 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).
Metasztatikus, 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/m^2 az 50 mg/m^2 doxorubicin és 500 mg/m^2 ciklofoszfamid adását követően 1 órával, 3 hetenként, 6 cikluson keresztül kell alkalmazni (TAC protokoll) (lásd még az „Adag módosítása kezelés közben” fejezetet).
A lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő beteg kezelésére a

docetaxel ajánlott adagja monoterápiában 100 mg/m^2. Elsővonalbeli kezelésben a kombinációs terápia ajánlott adagja 75 mg/m^2 docetaxel és 50 mg/m^2 doxorubicin.

Trasztuzumabbal kombinálva a docetaxel ajánlott adagja 3 hetenként 100 mg/m^2, a trasztuzumab hetenkénti adása mellett. A 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/m^2 3 hetenként és 1250 mg/m^2 kapecitabin, naponta kétszer (étkezés után 30 percen belül) 2 héten át, amit 1-hetes szünet követ. A kapecitabin dózisának testfelszínnek megfelelő kiszámítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.

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

Prosztatacarcinoma
Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma
A docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2. 5 mg prednizon vagy prednizolon adandó *per os* naponta kétszer, folyamatosan (lásd 5.1 pont).

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

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

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

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)
  Az inoperábilis, lokálisan előrehaladott fej és nyaki squamosus sejtes carcinoma („squamous cell carcinoma of the head neck" – SCCHN) indukciós kezelésében a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2 egyórás infúzióban, melyet 75 mg/m^2 ciszplatin egyórás infúziója követ az első kezelési napon, majd 5-fluorouracil 750 mg/m^2/nap folyamatos infúziója következik 5 napon keresztül. Ez a kezelési séma 4 cikluson keresztül háromhetente ismétlendő. A kemoterápiás kezelést követően a betegeknek sugárkezelésben kell részesülniük.

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)
  A lokálisan előrehaladott (technikailag nem reszekábilis, sebészetileg kis valószínűséggel gyógyítható és szervmegőrző célú) fej- és nyaki squamosus sejtes carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek indukciós kezelésében, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2 egyórás intravénás infúzióban az első napon, melyet 100 mg/m^2 ciszplatin 30 perces – háromórás intravénás infúziója követ, végül naponta 1000 mg/m^2 5-fluorouracil követi, folyamatos infúzióban az 1.-től a 4. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismétlik, 3 kezelési cikluson keresztül. A kemoterápiát

követően, a betegeket sugárkezeléssel kombinált kemoterápiában kell részesíteni.

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

Az emlőcarcinoma adjuváns kezelése
Meg kell fontolni a G-CSF primer profilaktikus alkalmazását azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinoma miatti docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid (TAC) adjuváns kezelésben részesülnek. Azoknál a betegeknél, akiknél lázas neutropenia és/vagy neutropeniás fertőzés alakul ki, a docetaxel dózisát az összes soron következő ciklusban 60 mg/m^2-re kell csökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 3-as vagy 4-es fokozatú stomatitisben szenvedő betegek adagját 60 mg/m²-re kell csökkenteni.

Ciszplatinnal kombinációban:
Azoknál a betegeknél, akik kezdetben 75 mg/m^2 docetaxelt kaptak ciszplatinnal kombinációban és akiknek a minimális thrombocytaszám 25 000 sejt/mm^3 alá süllyedt a korábbi kezelés során, illetve akiknél lázas neutropenia vagy egyéb súlyos, nem hematológiai toxicitás lép fel, a docetaxel adagját a következő ciklus során 65 mg/m^2-re kell csökkenteni. A 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 fennáll a következő docetaxel/kapecitabin-kezelés megkezdésekor is fennáll, akkor a kezelést a toxicitás 0--1-es fokozatúvá mérséklődéséig el kell halasztani, majd az eredeti adag 100%-ával folytatható a kezelés.
- Amennyiben a ciklus során másodszor lép fel 2-es fokozatú toxicitás, illetve először lép fel 3-as fokozatú toxicitás, akkor a kezelést a toxicitás 0-1-es fokozatúvá mérséklődéséig el kell halasztani, majd a továbbiakban a docetaxel-kezelést 55 mg/m^2-es dózissal kell folytatni.
- Bármely további toxicitás fellépésekor, illetve 4-es fokozatú toxicitás esetén a docetaxel adagolását abba kell hagyni.

A trasztuzumab adagjának módosításával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

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/m^2-re kell csökkenteni. Amennyiben egymást követő szövődményes neutropeniás események fordulnak elő, a docetaxel adagját 60-ról 45 mg/m^2-re kell csökkenteni. 4-es fokozatú thrombocytopenia esetén a docetaxel adagját 75-ről 60 mg/m^2-re kell csökkenteni. Amíg a neutrophil fehérvérsejtek száma nem emelkedik újra 1 500 sejt/mm^3 fölé és a vérlemezkék száma nem emelkedik újra 100 000 sejt/mm^3 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, miden 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 szövődményes 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/m^2 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/m^2 (lásd 4.4 és 5.2 pont). Azon betegek számára, akiknek a szérum bilirubinszintje 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 adenocarcinomában 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 TAXOTERE biztonságosságát és hatásosságát 1 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek nasopharingealis carcinomájának kezelésében nem igazolták.
A TAXOTERE-nek gyermeknél emlőcarcinoma, nem kissejtes tüdőcarcinoma, prostatacarcinoma, gyomorcarcinoma, továbbá feji és nyaki carcinoma esetén, kivéve a II-es és III-as típusú, kevéssé differenciált nasopharingealis carcinomát, nincs releváns alkalmazása.

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

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.

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

Rendelkezésre álló adatok hiányában a docetaxelt tilos súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

Hematológia

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

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

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

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 szövődményes neutropenia (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés) kockázatának csökkentése érdekében mérlegelni kell a primer G-CSF profilaxist azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinómájuk miatt TAC adjuváns kezelésben részesülnek. A TAC terápiában részesülő betegeket gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Gastrointestinalis reakciók

Óvatosság ajánlott a neutropeniás betegeknél, különösen a gastrointestinalis komplikációk kialakulása szemponjából 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 ismételten docetaxel kezelést. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban paklitaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakció alakult ki, nagyobb a kockázata a docataxel-kezelés során kialakuló túlérzékenységnek, 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, interstíciális pneumoniát/pneumonitist, interstíciális tüdőbetegséget, pulmonális fibrózist és légzési elégtelenséget jelentettek, melyek halálos kimenetelűek is lehetnek. Radiációs pneumonitis eseteit jelentették egyidejűleg sugárkezelésben is részesülő betegeknél.
Amennyiben új, vagy romló pulmonális tünetek jelentkeznek a betegeket gondosan ellenőrizni, azonnal megvizsgálni és megfelelően kezelni kell. A diagnózis felállításáig javasolt a docetaxel-kezelés megszakítása. A korai támogató kezelések segíthetnek az állapot javításában. A docetaxel-kezelés folytatásának előnyeit körültekintően kell mérlegelni.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Azokban a 100 mg/m^2 docetaxel monoterápiában részesülő betegekben, akiknél a szérum transzaminláz (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 adenocarcinomában 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

Azoknál a betegeknél, akik a docetaxelt trasztuzumabbal kombinálva, főleg antraciklin (doxorubicin vagy epirubicin)-tartalmú kemoterápiát követően kapták, szívelégtelenség kialakulását figyelték meg. 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 monitorizálni 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

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

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).

Tumorlízis-szindróma

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

Egyéb

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

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

Az emlőcarcinoma adjuváns kezelésével kapcsolatos további figyelmeztetések

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

Gyomor-bélrendszeri szövődmények
Neutropeniaval vagy anélkül kialakuló korai hasi fájdalom, hasi érzékenység, láz ill. hasmenés súlyos gyomor-bélrendszeri toxicitás előjele lehet, melyet haladéktalanul kezelni kell.

Pangásos szívelégtelenség
A kongesztív szívelégtelenség tüneteinek monitorizálása a kezelés alatt és a follow up periódusban is szükséges. 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 ≥10%-kal nagyobb a 65 éves vagy ennél idősebb betegeknél, mint a fiatalabbaknál. A kezeléssel összefüggő láz, hasmenés, étvágytalanság és a perifériális oedema gyakorisága ≥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, dyspnoéról, 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, neutopéniás fertőzés előfordulási aránya ≥10% volt a 65 éves vagy idősebb betegeknél a fiatalabb betegekkel összehasonlítva.
TCF-vel kezelt időseket szigorúan ellenőrizni kell.

Segédanyagok

Ez a készítmény 13 m/m% 95 V/V%-os etanolt (alkohol), azaz legfeljebb 252 mg 95 V/V-os etanolt tartalmaz oldószeres injekciós üvegenként, ami 6 ml sörrel vagy 2,6 ml borral megegyező adag.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.
Terhes vagy szoptató nők, gyermekek és magas rizikófaktorú betegek, például májbetegség vagy epilepszia esetén alkalmazása megfontolandó.

Figyelembe kell venni a központi idegrendszerre gyakorolt lehetséges hatásokat.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások 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, itrakonazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakinavir, telitromicin és vorikonazol) történő együttadása nem kerülhető el, szoros klinikai megfigyelés indokolt, valamint az erős CYP3A4 gátlóval történő kezelés alatt megoldás lehet a docetaxel adagjának módosítása (lásd 4.4 pont). Egy 7 beteggel végzett farmakokinetikai vizsgálatban a docetaxel és az erős CYP3A4 gátló ketokonazol együttes alkalmazása a docetaxel-clearance jelentős, 49%-os csökkenéséhez vezetett.
A docetaxel farmakokinetikáját prednizon mellett metasztatikus prosztatarákban szenvedő betegekben vizsgálták. A docetaxelt a CYP3A4 metabolizálja és a prednizon a CYP3A4 ismert induktora.
A prednizon nem befolyásolta statisztikailag jelentős mértékben a docetaxel farmakokinetikáját.

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

A docetaxel, a doxorubicin és a ciklofoszfamid farmakokinetikáját együttes alkalmazásuk nem

befolyásolta. Az egyetlen kontrollos vizsgálat korlátozott adatai a docetaxel és a karboplatin közötti kölcsönhatásra utalnak. Docetaxellel kombinációban a karboplatin clearance-e mintegy 50%-kal magasabb volt, mint a karboplatin monoterápia esetén korábban jelentett értékek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/ Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

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

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

Terhesség

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

Szoptatás

A docetaxel lipofil anyag, de nem ismert, hogy kiválasztódik-e az anyatejbe.
A szoptatott csecsemőknél jelentkező mellékhatások lehetősége miatt a docetaxel-kezelés ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

- 1312 beteg 100 mg/m^{2,} , 121 beteg pedig 75 mg/m^2 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), doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 300, gyomor adenocarcinomában 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 carcinomában 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 (≥1/10), gyakori (≥1/100 – <1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (≥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 reverzíbilis volt és nem kumulativ; a mélypontot átlagosan 7 nap alatt érte el és a súlyos neutropenia (< 500 sejt/mm^3) 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 ≥ 10%-ban előforduló nemkívánatos események (minden súlyossági fokban) vannak feltüntetve. Összehasonlítva a trasztuzumabbal kombinált kezelési kart a docetaxel monoterápiás kezelési karral, emelkedett a súlyos nemkívántos események (40% ill. 31%) valamint a 4-es fokozatú (34% ill. 23%) nemkívántos események előfordulási gyakorisága.

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

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

Az alábbi nemkívánatos gyógyszerhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

Immunrendszeri betegségek és tünetek

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

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegsége és tünetei

Reverzíbilis 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 emlőkarcinomában TAXOTERE 100 mg/m^2 monoterápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**	**Nem gyakori mellékhatások**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 5,7%; beleértve a szepszist és a tüdőgyulladást is, melyek 1,7%-a halálos kimenetelű volt)	G4 neutropeniával összefüggő fertőzés (G3/4: 4,6%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 76,4%); Anaemia (G3/4: 8.9%); Lázas neutropenia	Thrombocytopenia (G4: 0,2%)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 5,3%)		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 4,1%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 4%); Ízérzés zavara (súlyos: 0,07%)		

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; 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 emlőkarcinomában TAXOTERE 100 mg/m^2 monoterápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek
Ritka: vérzéses epizódok 3/4 fokozatú thrombocytopeniával

Idegrendszeri betegségek és tünetek
100 mg/m^2 docetaxel-kezelést követően a neurotoxikus mellékhatások a betegek 35,3%-ánál reverzíbilisek voltak. Az események 3 hónapon belül spontán reverzíbilisek voltak.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
Nagyon ritka: egy esetben fordult elő nem reverzíbilis alopecia a vizsgálat végén. A bőrelváltozások

73%-a 21 napon belül reverzíbilis volt.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók
A kezelés abbahagyásáig adott kumulatív dózis medián értéke több mint 1000 mg/m^2, a folyadékretenció reverzíbilissé 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/m^2) a premedikáció nélküli beteghez viszonyítva (a kumulatív dózis medián értéke: 489,7 mg/m^2), bár egyes betegeknél a kezelés elején is jelentették.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem kissejtes tüdőcarcinomában TAXOTERE 75 mg/m^2 monoterápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 5%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 54,2%); Anaemia (G3/4: 10,8%); Thrombocytopenia (G4: 1,7%)	Lázas 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/m^2 dózisú TAXOTERE-terápia esetén

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

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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/m^2 dózisú TAXOTERE-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%)	Lázas neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 2,5%)		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 3,7%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 2%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,7%)	Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia (G3/4: 0,7%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 9,6%); Hányás (G3/4: 7,6%); Hasmenés (G3/4: 6,4%); Stomatitis (G3/4: 2%)	Székrekedés	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; Körömrendellenességek (súlyos: 0,7%); Bőrreakció (G3/4: 0,2%)		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (súlyos: 0,5%)		

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (súlyos: 9,9%); Folyadékretenció (súlyos: 0,7%); Láz (G3/4: 1,2%)	A beadást követő helyi reakciók; Fájdalom	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (2,1%); G3/4 emelkedett 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 trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú TAXOTERE-terápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 51,5%); Lázas 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; nasopharingitis; dyspnoe; köhögés; rhinorrhoea	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger; hasmenés; hányás; székrekedés; stomatitis; dyspepsia; hasi fájdalom	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; erythema; kiütés; körömrendellenességek	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia; arthralgia; végtagfájdalom; csontfájdalom; hátfájás	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia; perifériás oedema; pyrexia; kimerültség; nyálkahártya gyulladás; fájdalom; influenzaszerű tünetek; mellkasi fájdalom; hidegrázás	Letargia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlygyarapodás	

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú TAXOTERE-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/m^2 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 emlőcarcinomában kapecitabinnal kombinált 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE-terápia esetén

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

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
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/m^2 dózisú TAXOTERE-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%); Lázas neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 1,2%); 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 balkamra funkció (G3/4: 0,3%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspnoe (G3/4: 0,6%); Köhögés (G3/4: 0%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 2,4%); Hasmenés (G3/4: 1,2%); Stomatitis/pharingitis (G3/4: 0,9%); Hányás (G3/4: 1,2%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 6%); 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/m^2 dózisú TAXOTERE-terápia esetén (STAMPEDE vizsgálat)

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

[a] GETUG AFU15 vizsgálatból

A mellékhatások táblázatos összefoglalása doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE 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%); Lázas 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%)		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (G3/4: 0,7%); Arthralgia (G3/4: 0,2%)		

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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/m^2 dózisú TAXOTERE adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél.

Idegrendszeri betegségek és tünetek
A TAX 316 vizsgálatban a perifériás szenzoros neuropathia a kezelés során jelentkezett és a követési periódusig fennmaradt a TAC-karon 84 betegnél (11,3%), és a FAC-karon 15 betegnél (2%). A követési periódus végén (átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 10 betegnél (1,3%) a FAC-karon pedig 2 betegnél (0,3%) észleltek perifériás szenzoros neuropathiát.
A GEICAM 9805 vizsgálatban a perifériás szenzoros neuropathia, mely a kezelés során jelentkezett a TAC-karon 10 betegnél (1,9%) és a FAC-karon 4 betegnél (0,8%) maradt fent a követési periódusig. A követési periódus végén (átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) a FAC-karon pedig 1 betegnél (0,2%) észleltek perifériás szenzoros neuropathiát.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek
A TAX 316 vizsgálatban a TAC-karon 26 betegnél (3,5%), míg a FAC-karon 17 betegnél (2,3 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség. Több mint 30 nappal a kezelési periódust követően mindkét karon egy kivételével minden betegnél pangásos szívelégtelenséget diagnosztizáltak. A TAC-karon 2 beteg, míg a FAC-karon 4 beteg halt meg szívelégtelenség miatt.
A GEICAM 9805 vizsgálatban a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) és a FAC-karon is 3 betegnél (0,6 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség a követési időszak alatt. A követési periódus végén (tényleges követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon egy betegnél sem állt fenn pangásos szívelégtelenség és egy beteg meghalt dilatatív cardiomyopathia miatt a TAC-karon, illetve a FAC-karon 1 betegnél (0,2%) észeltek 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 amenorrheát, 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. Amenorrheát a követési periódus végén (átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 744 betegből 121 betegnél (16,3%) a FAC-karon pedig 86 betegnél (11,7%) észleltek.
A GEICAM 9805 vizsgálatban amenorrheát, mely a kemoterápia során jelentkezett és a követési periódusig perzisztált a TAC-karon 18 betegnél (3,4%) és a FAC-karon 5 betegnél (17,0%) jelentettek.Amenorrhea a követési időszak végén (átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon 7 betegnél (1,3%), a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,8%) volt megfigyelhető.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók
A TAX 316 vizsgálatban perifériás oedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig fennmaradt, a TAC-karon 744 betegből 119–nél (16,0%), míg a FAC-karon 736 betegből 23-nál (3,1%) jelentettek. Perifériás oedemát a követési periódus végén (tényleges átlagos átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 19 betegnél (2,6%) a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,5%) észleltek.
A TAX 316 vizsgálatban lymphoedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig fennmaradt, a TAC-karon 744 betegből 11–nél (1,5%), és a FAC-karon 736 betegből 1-nél (0,1%) jelentettek. Lymphoedemat a követési periódus végén (tényleges átlagos átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 6 betegnél (0,8%) a FAC-karon pedig 1 betegnél (0,1%) észleltek.
A TAX 316 vizsgálatban astheniát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig perzisztált, TAC-karon 744 betegből 236 –nál (31,7%) és a FAC-karon 736 betegből 180-nál (24,5%) jelentettek. Asthenia a követési periódus végén (tényleges átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 29 betegnél (3,9%), a FAC karon pedig 16 betegnél (2,2%) volt megfigyelhető.

A GEICAM 9805 vizsgálatban perifériás oedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a követési periódusig perzisztált, a TAC-karon 4 betegnél (0,8%), míg a FAC-karon 2 betegnél (0,4%) jelentettek. Perifériás oedemát a követési periódus végén (tényleges átlagos átlagos követési idő 10 év 5 hónap) a TAC-karon egy betegnél sem észleltek, míg a FAC karon 1 betegnél (0,1%) volt megfigyelhető.
Lymphoedema, mely a kezelés alatt kezdődött a TAC-karon 5 betegnél (0,9%) és a FAC-karon 2 betegnél (0,4%) perzisztált a követési periódusig. Lymphoedemát a követési periódus végén a TAC -karon 4 betegnél (0,8%) a FAC karon pedig 1 betegnél (0,1%) észleltek.
Astheniát, mely a kezelés alatt kezdődött és a a követési időszakig perzisztált a TAC-karon 12 betegnél (2,3%), a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,8%) figyeltek meg. Asthenia a követési periódus végén a TAC-karon 2 betegnél (0,4%), a FAC-karon pedig 2 betegnél (0,4%) volt megfigyelhető.

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

<u>Neutropeniás szövődmények TAC-kezelésben részesült betegeknél primer C-CSF profilaxissal és</u>

anélkül (GEICAM 9805)

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása gyomor adenocarcinomában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE 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%); Lázas neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 1,7%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 8,7%)	Szédülés (G3/4: 2,3%); perifériás motoros neuropathia (G3/4: 1,3%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés (G3/4: 0%)
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Halláskárosodás (G3/4: 0%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 1,0%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés (G3/4: 19,7%); Hányinger (G3/4: 16%); Stomatitis (G3/4: 23,7%); Hányás (G3/4: 14,3%)	Székrekedés (G3/4: 1%); Emésztőrendszeri fájdalom (G3/4: 1%); Oesophagitis/dysphagia/odynophagia (G3/4: 0,7%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4%);	Bőrkiütés viszketéssel (G3/4: 0,7%); Körömrendellenességek (G3/4: 0,7%); Hámlás (G3/4: 0%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 19%); Láz (G3/4: 2,3%); Folyadékretenció (súlyos/életveszélyes 1%)	

Lehetséges mellékhatások gyomor adenocarcinomában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált, 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE-terápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek
Lázas 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). Lázas 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/m^2-es dózisú TAXOTERE-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%);	Lázas 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%)	

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 3,4%); Láz (G3/4: 0,6%); Folyadékretenció; Oedema		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Súlygyarapodás	

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

MedDRA – 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%); Lázas neutropenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia/parosmia (G3/4: 0,4%); Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%)	Szédülés (G3/4: 2,0%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)	
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

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások<1%-ában fellép
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 13,9%); Stomatitis (G3/4: 20,7%); Hányás (G3/4: 8,4%); Hasmenés (G3/4: 6,8%); Oesophagitis/dysphagia/odynophagia (G3/4: 12,0%); Székrekedés (G3/4: 0,4%)	Dyspepsia (G3/4: 0,8%); Gastrointestinalis fájdalom (G3/4: 1,2%); Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,4%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4,0%); Viszkető bőrkiütés	Száraz bőr; Hámlás	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia (G3/4: 0,4%)	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 4,0%); Láz (G3/4: 3,6%); Folyadékretenció (G3/4: 1,2%); Oedema (G3/4: 1,2%)		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlycsökkenés		Súlygyarapodás

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

Jóindulatú, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)
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, emlőkarcinomában 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 reverzíbilisek voltak.
Ritkán jelentettek fokozott könnyezést conjunctivitisszel együtt vagy anélkül, valamint fokozott könnyezéssel járó könnycsatorna elzáródást. Docetaxellel kezelt betegeknél cystoid macula oedema (CMO) eseteit jelentették.

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei
Beszámoltak ototoxicitás, hallászavar és/vagy halláscsökkenés ritka eseteiről.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek
Myocardialis infarctus ritka eseteit jelentették.
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, interstíciális 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 perforatiót is, következtében jelentkező dehydratio ritka előfordulását jelentették. Ileus és bélelzáródás ritka eseteit jelentették.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek
A májgyulladás nagyon ritka eseteit jelentették, melyek néha halálos kimenetelűek voltak, kiváltképp a már előzetesen fennálló májbetegségben szenvedő betegeknél.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
Lupus erythematosus bőr manifesztációja, hólyagos bőrkiütések, mint erythema multiforme, és bőrt érintő súlyos mellékhatások, köztük Stevens-Johnson-szindróma (SJS), toxikus epidermális nekrolízis (TEN), és akut generalizált exantematózus pusztulózis (AGEP), fordultak elő docetaxel alkalmazása során.
Docetaxel-kezelés során beszámoltak scleroderma-szerű elváltozásokról is, melyeket általában perifériás lymphoedema előz meg. Permanens alopecia (gyakoriság nem ismert) eseteit jelentették.

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

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók
A korábban besugárzott területeken ritkán jelentkezhet postirradiatiós elváltozás.
Az injekció beadási helyén az ún. „recall-jelenséget” (a docetaxel más helyen történő beadását követő, korábbi extravazáció helyén fellépő bőrreakció ismétlődését) figyelték meg a korábbi extravazáció helyén (gyakorisága nem ismert).
A folyadékretenciót nem kísérték akut oliguriás vagy hypotoniás epizódok. Dehydratiót, illetve pulmonális ödémát ritkán jelentettek.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

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

A csont és izomrendszer betegségei és tünetei
Myositist jelentettek a docetaxel-kezelés során (gyakoriság nem ismert).

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

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Emlőcarcinoma

TAXOTERE 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) ≥80% esetén 18-70 év közötti betegeknél. A pozitív nyirokcsomók száma (1-3, 4+) alapján történő besorolást követően 1491 beteget randomiztak. Az egyik csoport 50 mg/m^2 doxorubicin és 500 mg/m^2 ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m^2 docetaxelt (TAC csoport), míg a másik csoport 50 mg/m^2 doxorubicin adását követően 500 mg/m^2 fluorouracilt és 500 mg/m^2 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 (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy infekció) lépett fel. A TAC vizsgálati csoportba került betegek antibiotikum profilaxisként napi kétszer 500 mg ciprofloxacint kaptak szájon át, 10 napon át minden ciklus 5. napjától kezdődően vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén és/vagy progeszteron receptor-pozitív betegek mindkét vizsgálati csoportban napi 20 mg tamoxifént kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 69%-ánál, ill. a FAC-kezelést kapók 72%-ánál a helyi irányelveknek megfelelően adjuváns sugárkezelést írtak elő a részvevő intézményekben.
Két interim és egy végső elemzést végeztek. Az első interim elemzést 3 évvel azutánra tervezték, hogy a betegek fele beválasztása került. A második interim elemzést 400 DFS esemény regisztrálása után végezték, mely 55 hónapos követésnek felel meg. A végső elemzésre azután került sor, miután minden beteg elérte a 10 éves követési periódust (kivéve akiknél DFS eseményt jelentettek vagy idő előtt elvesztek az utánkövetési időszak során). Az elsődleges hatásossági végpont a betegségmentes túlélés (DFS), míg a másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt.

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

Összfoglalva, 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:

		Betegségmentes túlélés			**Teljes túlélés**		
Beteg alcsoportok	**Betegek száma**	**Relatív hazárd***	**95%-os CI**	**p =**	**Relatív hazárd***	**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 hazárd 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 TAXOTERE adjuváns

alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomában olyan betegek esetén, akik alkalmasak a kemoterápiára. Ezerhatvan, olyan beteget randomizáltak 50 mg/m^2 doxorubicin és 500 mg/m^2 ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m^2 TAXOTERE (539 beteg a TAC-karon) vagy 50 mg/m^2 doxorubicin adását követően 500 mg/m^2 fluorouracil és 500 mg/m^2 ciklofoszfamid (521 beteg a FAC-karon) adjuváns terápiájaként történő adására, akik operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomában szenvednek, és akiknél az 1998-as St. Gallen kritériumok szerint (tumor méret > 2 cm és/vagy negatív ER és PR és/vagy magas szövettani/nuclear grade (grade 2-3) és/vagy <35 év) magas a relapszus kockázata. Mindkét kezelés háromhetente egy alkalommal történt, 6 cikluson keresztül. A TAXOTERE 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 hazárd = 0,68, 95%-os CI (0,49-0,93), p = 0,01). A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél 16,5%-kal csökkent a relapszus kockázata a FAC-kezelésben részesülőkhöz képest (relativ hazard = 0,84, 95%-os CI (0,65-1,08), p = 0,1646). A DFS adatok statisztikailag nem voltak szignifikánsak, de a tendencia még mindig a TAC-kezelés javára volt pozitív.

A medián követési periódus 77. hónapjában a teljes túlélés szignifikánsan magasabb volt a TAC-karon, a halálozási kockázatnak a FAC-karon észlelthez viszonyított 24%-os csökkenésével (relatív hazárd = 0,76; 95%-os CI (0,46-1,26), p = 0,29). Mindazonáltal a teljes túlélés eloszlása nem különbözött szignifikánsan a két csoportban. A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél a halálozás kockázatának csökkenése 9%-os volt a FAC-kezelésben részesülő betegekéhez képest (relativ 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 hazárd*	**95%-os CI**
Összesen	539	0,68	0,49-0,93

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

*az 1-nél kisebb relatív hazárd (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 hazárd (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 = progeszteron-receptor
[a]ER/PR-negatív vagy Grade 3 vagy >5 cm-es tumorméret

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

TAXOTERE monoterápia

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkilálószerre nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő beteget vizsgáltak, akik az ajánlott, 100 mg/m^2 docetaxelt kapták három hetente egyszer.

Az alkilálószerre nem reagáló betegeknél a docetaxelt doxorubicinnal hasonlították össze (75 mg/m^2 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 doxorubucinnal kezeltek közül 15 beteg (9%) szakította meg a kezelést kardiális toxicitás miatt (három esetben fatális pangásos szívelégtelenség következett be).

Antraciklinre nem reagáló betegeknél a docetaxelt mitomicin-C és vinblasztin kombinációjával hasonlították össze (12 mg/m^2 hat hetente és 6 mg/m^2 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/m^2 adagban és egyórás infúzióban alkalmazva, a másik csoport paklitaxel-kezelést kapott 175 mg/m^2 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 meghosszabította 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%).

TAXOTERE doxorubicinnal kombinációban

Egy nagy, randomizált, III. fázisú vizsgálatot végeztek 429, korábban nem kezelt, metasztatizáló betegségben szenvedő betegnél, akiknél a doxorubicint (50 mg/m^2) docetaxellel (75 mg/m^2) (AT-kar), illetve a doxorubicint (60 mg/m^2) ciklofoszfamiddal (600 mg/m^2) (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. Másrészről, az AC-karon a súlyos anaemia incidenciája nagyobb volt (15,8% vs. 8,5%), mint az AT-karon, és a súlyos kardiális toxicitás incidenciája is nagyobb volt: pangásos szívelégtelenség (3,8% vs. 2,8%), bal kamra ejekciós frakció (LVEF) 20%-nál nagyobb abszolút csökkenése (13,1% vs. 6,1%), LVEF 30%-nál nagyobb abszolút csökkenése (6,2% vs. 1,1%). Toxikus haláleset az AT-karon egy betegnél (pangásos szívelégtelenség), az AC-karon 4 betegnél történt (1 betegnél szeptikus sokk miatt, 3 betegnél pangásos szívelégtelenség miatt).

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

TAXOTERE 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/m^2) 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 fluorescensz *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
[1]teljes analízis csoport (intent-to-treat,kezelendő)
[2] A túlélés becsült medián ideje

TAXOTERE kapecitabinnal kombinációban

Egy multicentrikus, randomizált, kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálat adatai támasztják alá a docetaxel kapecitabinnal történő kombinált alkalmazását lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésében előzetes citotoxikus kemoterápia – például antraciklint tartalmazó – sikertelenségét követően. Ebben a vizsgálatban 255 beteget randomizáltak a docetaxellel (75 mg/m^2 egyórás infúzióban három hetente) és kapecitabinnal (1250 mg/m^2 naponta kétszer két hétig, amit egyhetes nyugalmi periódus követ), illetve 256 beteget a csak docetaxellel kezelt csoportba (100 mg/m^2 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 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 betegeknél a progresszióig eltelt idő (12,3 hét vs. 7 hét) és a teljes túlélés jelentősen hosszabb volt a 75 mg/m^2 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/m^2 dózisban adott docetaxel esetén kevesebb volt a morfin használat ($p < 0,01$), a nem opioid analgetikumok használata ($p < 0,01$), az egyéb, a betegséggel összefüggő gyógyszerhasználat ($p = 0,06$), valamint a sugárterápia ($p < 0,01$).
Az általános válaszarány 6,8% volt az értékelhető betegeknél, a válasz átlagos időtartama 26,1 hét volt.

TAXOTERE platina származékokkal kombinációban előzetes kemoterápiában nem részesült betegeknél

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

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 hazárd: 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 hazárd: 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 Karnosfky-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.

Prosztatacarcinoma

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma

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

- docetaxel 75 mg/m^2 háromhetente, 10 alkalommal
- docetaxel 30 mg/m^2 6 hetes ciklusban, az első 5 héten át heti egyszer alkalmazva, 5 alkalommal

- mitoxantron 12 mg/m^2 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 végponjait 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 hazárd	*0,761*	*0,912*	*--*
95%-os CI	*(0,619-0,936)*	*(0,747-1,113)*	*--*
*p-érték†**	*0,0094*	*0,3624*	*--*
Betegek száma	*291*	*282*	*300*
*PSA** válasz arány (%)*	*45,4*	*47,9*	*31,7*
95%-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: Prosztata 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 metasztatikus, 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/m^2 docetacel, 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 porsztatarákban szenvedő betegeknél, a medián teljes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a docetaxel kezelési csoportban, mint a szokásos kezelést önagában 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 prosztatacarcinomában szenvedő betegeknél, a docetaxel-karon megfigyelt hatássossági 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 hazárd	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 hazárd	0,66	
95%-os CI	(0,57-0,76)	
p-érték[a]	< 0,001	

[a]A 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

[b]Recidívamentes 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; csontrendszert érintő esemény; vagy prosztatacarcinoma okozta halál.

CHAARTED vizsgálat

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

- ADT + 75mg/m^2 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 túlésést jeletett 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 hatássossága 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 hazárd	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 hazárd	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 prosztatcarcinoma jelentkezéséig eltelt idő[b]		
Medián (hónap)	20,2	11,7
95%-os CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Korrigált relatív hazárd	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 hazárd	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 adenocarcinomában – beleértve a

gastroesophagealis junkció adenocarcinomáját – 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/m^2 az első napon) és 5-fluorouracillal (F) (750 mg/m^2 naponta 5 napig) kombinált docetaxellel (T) (75 mg/m^2 az első napon) történt, vagy ciszplatinnal 100 mg/m^2 az első napon) és 5-fluorouracillal (1000 mg/m^2 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 kockázatcsökkenése 32,1% volt és összefüggött egy szignifikánsan hosszabb progresszióig eltelt idővel (p = 0,0201), a TCF-kar javára. A teljes túlélés, a mortalitás kockázatának 22,7%-os csökkenésével együtt szintén szignifikánsan hosszabb volt (p = 0,0201), a TCF-kar javára. A hatásossági eredményeket a következő táblázatban foglalták össze.

A docetaxel hatásossága gyomor adenocarcinomában 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 hazárd (95%-os CI) *p-érték	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
A túlélés medián ideje (hónap) (95%-os CI) 2 éves becsült érték (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Relatív hazárd (95%-os CI) *p-érték	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Összesített válaszarány (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-érték	0,0106	
Betegség progressziója mint a legjobb Összesített Válasz (%)	16,7	25,9

*Nem rétegzett log rang-próba

A kor, nem és 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/m^2 docetaxel (T), majd 75 mg/m^2 ciszplatin (P), végül 750 mg/m^2 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 ≥ 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/m^2 ciszplatint (P) és 1000 mg/m^2 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 ≥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/hiperfrakcionált sugárkezeléssel (naponta kétszer, a besugárzások között 6 óra szünettel, öt napon keresztül) végezték. A gyorsított séma esetén 70 Gy, a hiperfrakcionált kezelés esetén 74 Gy volt az ajánlott teljes sugárdózis. A TPF-karon szereplő betegek 10 napon keresztül napi kétszer, szájon át alkalmazott 500 mg ciprofloxacin antibiotikum profilaxisban részesültek, melyet minden egyes ciklus 5. napján kezdtek el vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A vizsgálat elsődleges végpontjaként a progressziómentes túlélés (PFS) szignifikánsan hosszabb volt a TPF-karon kezelt betegek esetén a PF-karral összehasonlítva, p = 0,0042 (medián PFS: 11,4 vs 8,3 hónap) 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 hazárd (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 hazárd (95%-os CI) **p-érték	0,72 (0,56-0,93) 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 hazárd (95%-os CI) **p-érték	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Egynél kisebb relatív hazárd 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, melynek a fej- és nyak alskáláját 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 lévőknél.
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 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 hazárd (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 kockázatcsökkenést 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 hazárd: (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 hazárd: (95%-os CI) **p-érték	0,71 (0,56 – 0,90) 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 hazárd 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 TAXOTERE vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőcarcinoma, nem kissejtes tüdőcarcinoma, prosztatacarcinoma, gyomorcarcinoma továbbá feji és nyaki carcinoma esetén, kivéve a II-es és III-as típusú kevéssé 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/m^2-es adagolás mellett határozták meg. A docetaxel kinetikai profilja dózistól független, és a három eloszlási teres farmakokinetikai modellnek felel meg, az alfa fázisra 4 perces, a béta fázisra 36 perces, a gamma (terminális) fázisra pedig 11,1 és 17,5 óra közötti felezési idővel, 24 órán belüli mintavétel esetében. Egy további vizsgálatban, amelyben a docetaxel farmakokinetikáját értékelték a betegeknél, hasonló (75–100 mg/m^2) dózisok, de hosszabb (22 napos) időintervallum esetén, hosszabb, 91–120 óra közötti, átlagos terminális eliminációs felezési időt találtak. A késői szakasz részben annak tulajdonítható, hogy a docetaxel viszonylag lassan áramlik ki a perifériás eloszlási térből.

Eloszlás

A 100 mg/m^2-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/m^2, 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 ^{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 radiaoaktív 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 paramétekerek 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 ≥ 1,5× 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_{max} és AUC), míg a docetaxel sem befolyásolja a kapecitabin fő metabolitja, az 5-DFUR farmakokinetikai tulajdonságait.

Ciszplatin
Ciszplatinnal kombinációban alkalmazva, a docetaxel clearance-je 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 genotoxikusnak bizonyult, aneugén mechanizmuson keresztül. Az Ames-tesztben vagy a CHO/HGPRT génmutációs assay-ben viszont nem váltott ki mutagén hatást. Ezek az eredmények összhangban állnak a docetaxel farmakológiai aktivitásával.
összhangban állnak a docetaxel farmakológiai aktivitásával.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg:
poliszorbát 80,
citromsav.

Oldószeres injekciós üveg:
95 %-os etanol,
injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

- 3 év.
- Premix oldat: A premix oldat 10 mg/ml docetaxelt tartalmaz, és elkészítés után azonnal fel kell használni. Mindamellett bizonyított, hogy a premix oldat kémiai és fizikai stabilitását mind 2°C és 8°C között, mind szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) 8 órán át megőrzi.
- Infúziós oldat: a szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolt infúziós oldatot 4 órán belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

2°C felett, de 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

Minden buborékcsomagolás tartalmaz:
- 1 db egyadagos koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget és
- 1 db egyadagos oldószeres injekciós üveget.

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz injekciós üvege

I-es típusú, 15 ml-es, átlátszó injekciós üveg zöld lepattintható kupakkal ellátva.

Az injekciós üveg 2 ml 40 mg/ml koncentrációjú docetaxel oldatot tartalmaz poliszorbát 80-ban (töltet térfogat: 94,4 mg/2,36 ml). Ezt a töltet térfogatot a TAXOTERE fejlesztése során határozták meg annak a folyadékveszteségnek a kompenzálására, amely a premix elkészítése során (lásd 4 pont) a habzás, az üveg falára történő feltapadás és a „holt térfogat" miatt következik be. Ez a töltetrámérés biztosítja, hogy a TAXOTERE injekciós üveghez járó oldószer teljes tartalmával történő hígítás után, minimálisan kinyerhető 8 ml 10 mg/ml docetaxel tartalmú premix oldatot kapjunk, ami megfelel a feltüntetett 80 mg/2 ml injekciós üveg mennyiségnek.

Oldószeres injekciós üveg:

I-es típusú 15 ml-es átlátszó injekciós üveg átlátszó lepattintható kupakkal ellátva.

Az oldószeres injekciós üveg 6 ml 13 m/m%, 95%-os etanolt tartalmaz, injekcióhoz való vízben (töltet térfogat: 7,33 ml).
Az oldószeres injekciós üveg teljes tartalmát a TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz injekciós üvegének tartalmához adva 10 mg/ml docetaxelt tartalmazó premix oldatot kapunk.

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

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

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

Előkészítés az intravénás alkalmazásra

a) A TAXOTERE premix oldat (10 mg docetaxel/ml) elkészítése

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

Tűvel ellátott fecskendőt használva, aszeptikusan szívja fel a TAXOTERE-hez való oldószeres injekciós üveg egész tartalmát azáltal, hogy részben felfordítja az injekciós üveget.

A fecskendő teljes tartalmát fecskendezze a megfelelő TAXOTERE injekciós üvegbe.

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

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

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

b) Az infúziós oldat elkészítése

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

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

Ha 200 mg-nál nagyobb docetaxel dózisra van szükség, akkor nagyobb mennyiségű infúziós oldatot használjon, így az infúziós oldat koncentrációja nem haladja meg a 0,74 mg/ml-t.

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

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

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/95/002/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1995. november 27.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. január 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg docetaxelt tartalmaz trihidrát formájában milliliterenként.
20 mg docetaxelt tartalmaz az 1 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyagok: 0,5 ml vízmentes etanolt tartalmaz (395 mg) injekciós üvegenként.

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 TAXOTERE 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).

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

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

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

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

Nem kissejtes tüdőrák

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

TAXOTERE 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.

Prosztatacarcinoma

A TAXOTERE prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma kezelésére javallt.

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

Gyomor adenocarcinoma

A TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 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).
Metasztatikus, 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/m^2, amit 1 órával az 50 mg/m^2 adagban alkalmazott doxorubicin és az 500 mg/m^2 adagban alkalmazott ciklofoszfamid adását követően, 3 hetenként, 6 cikluson keresztül kell alkalmazni (TAC protokoll) (lásd még az „Adag módosítása kezelés közben” fejezetet).
A lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő beteg kezelésére a

docetaxel ajánlott adagja monoterápiában 100 mg/m^2. Elsővonalbeli kezelésben a kombinációs terápia ajánlott adagja 75 mg/m^2 docetaxel és 50 mg/m^2 doxorubicin.

Trasztuzumabbal kombinálva a docetaxel ajánlott adagja 3 hetenként 100 mg/m^2, a trasztuzumab hetenkénti adása mellett. A 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/m^2 3 hetenként és 1250 mg/m^2 kapecitabin, naponta kétszer (étkezés után 30 percen belül) 2 héten át, amit 1-hetes szünet követ. A kapecitabin dózisának testfelszínnek megfelelő kiszámítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.

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

<u>*Prosztatacarcinoma*</u>
Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma
A docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2. 5 mg prednizon vagy prednizolon adandó *per os* naponta kétszer, folyamatosan (lásd 5.1 pont).

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

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

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

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)
  Az inoperábilis, lokálisan előrehaladott fej és nyaki squamosus sejtes carcinoma („squamous cell carcinoma of the head neck" – SCCHN) indukciós kezelésében a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2 egyórás infúzióban, melyet 75 mg/m^2 ciszplatin egyórás infúziója követ az első kezelési napon, majd 5-fluorouracil 750 mg/m^2/nap folyamatos infúziója következik 5 napon keresztül. Ez a kezelési séma 4 cikluson keresztül háromhetente ismétlendő. A kemoterápiás kezelést követően a betegeknek sugárkezelésben kell részesülniük.

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)
  A lokálisan előrehaladott (technikailag nem reszekábilis, sebészetileg kis valószínűséggel gyógyítható és szervmegőrző célú) fej- és nyaki squamosus sejtes carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek indukciós kezelésében, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2 egyórás intravénás infúzióban az első napon, melyet 100 mg/m^2 ciszplatin 30 perces – háromórás intravénás infúziója követ, végül naponta 1000 mg/m^2 5-fluorouracil követi, folyamatos infúzióban az 1.-től a 4. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismétlik, 3 kezelési cikluson keresztül. A kemoterápiát

követően, a betegeket sugárkezeléssel kombinált kemoterápiában kell részesíteni.

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

Az emlőcarcinoma adjuváns kezelése
Meg kell fontolni a G-CSF primer profilaktikus alkalmazását azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinoma miatti docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid (TAC) adjuváns kezelésben részesülnek. Azoknál a betegeknél, akiknél lázas neutropenia és/vagy neutropeniás fertőzés alakul ki, a docetaxel dózisát az összes soron következő ciklusban 60 mg/m^2-re kell csökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 3-as vagy 4-es fokozatú stomatitisben szenvedő betegek adagját 60 mg/m^2-re kell csökkenteni.

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

A trasztuzumab adagjának módosításával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

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/m^2-re kell csökkenteni. Amennyiben egymást követő szövődményes neutropeniás események fordulnak elő, a docetaxel adagját 60-ról 45 mg/m^2-re kell csökkenteni. 4-es fokozatú thrombocytopenia esetén a docetaxel adagját 75-ről 60 mg/m^2-re kell csökkenteni. Amíg a neutrophil fehérvérsejtek száma nem emelkedik újra 1500 sejt/mm^3 fölé és a vérlemezkék száma nem emelkedik újra 100 000 sejt/mm^3 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, miden 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 szövődményes 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/m^2 docetaxel monoterápia során nyert farmakokinetikai adatok alapján azoknál a betegeknél, akiknél két esetben a transzaminláz (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/m^2 (lásd 4.4 és 5.2 pont). Azon betegek számára, akiknek a szérum bilirubinszintje 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 adenocarcinomában 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 TAXOTERE biztonságosságát és hatásosságát 1 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek nasopharingealis carcinomájának kezelésében nem igazolták.
A TAXOTERE-nek gyermekeknél emlőcarcinoma, nem kissejtes tüdőcarcinoma, prostatacarcinoma, gyomorcarcinoma, továbbá feji és nyaki carcinoma esetén, kivéve a II-es és III-as típusú, kevéssé differenciált nasopharingealis carcinomát, nincs releváns alkalmazása.

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

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

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/mm^3-nél alacsonyabb kiindulási neutrophil granulocytaszámmal rendelkező betegek.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

Hematológia

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

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

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

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 szövődményes neutropenia (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés) kockázatának csökkentése érdekében mérlegelni kell a primer G-CSF profilaxist azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinómájuk miatt TAC adjuváns kezelésben részesülnek. A TAC terápiában részesülő betegeket gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Gastrointestinalis reakciók

Óvatosság ajánlott a neutropeniás betegeknél, különösen a gastrointestinalis komplikációk kialakulása szemponjából 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 ismételten docetaxel kezelést. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban paklitaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakció alakult ki, nagyobb a kockázata a docataxel-kezelés során kialakuló túlérzékenységnek, 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, interstíciális pneumoniát/pneumonitist, interstíciális tüdőbetegséget, pulmonális fibrózist és légzési elégtelenséget jelentettek, melyek halálos kimenetelűek is lehetnek. Radiációs pneumonitis eseteit jelentették egyidejűleg sugárkezelésben is részesülő betegeknél.
Amennyiben új, vagy romló pulmonális tünetek jelentkeznek a betegeket gondosan ellenőrizni, azonnal megvizsgálni és megfelelően kezelni kell. A diagnózis felállításáig javasolt a docetaxel-kezelés megszakítása. A korai támogató kezelések segíthetnek az állapot javításában. A docetaxel-kezelés folytatásának előnyeit körültekintően kell mérlegelni.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Azokban a 100 mg/m^2 docetaxel monoterápiában részesülő betegekben, akiknél a szérum transzaminláz (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 adenocarcinomában 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

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

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).

Tumorlízis-szindróma

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

Egyéb

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

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

Az emlőcarcinoma adjuváns kezelésével kapcsolatos további figyelmeztetések

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

Gyomor-bélrendszeri szövődmények
Neutropeniaval 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 ≥10%-kal nagyobb a 65 éves vagy ennél idősebb betegeknél, mint a fiatalabbaknál. A kezeléssel összefüggő láz, hasmenés, étvágytalanság és a perifériális oedema gyakorisága ≥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, dyspnoéról, 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 ≥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 ártalmas.
Terhes vagy szoptató nők, gyermekek és magas rizikófaktorú betegek, például májbetegség vagy epilepszia esetén alkalmazása megfontolandó.

Figyelembe kell venni a központi idegrendszerre gyakorolt lehetséges hatásokat.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások 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, itrakonazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakinavir, telitromicin és vorikonazol) történő együttadása nem kerülhető el, szoros klinikai megfigyelés indokolt, valamint az erős CYP3A4 gátlóval történő kezelés alatt megoldás lehet a docetaxel adagjának módosítása (lásd 4.4 pont). Egy 7 beteggel végzett farmakokinetikai vizsgálatban a docetaxel és az erős CYP3A4 gátló ketokonazol együttes alkalmazása a docetaxel-clearance jelentős, 49%-os csökkenéséhez vezetett.
A docetaxel farmakokinetikáját prednizon mellett metasztatikus prosztatarákban szenvedő betegekben vizsgálták. A docetaxelt a CYP3A4 metabolizálja és a prednizon a CYP3A4 ismert induktora.
A prednizon nem befolyásolta statisztikailag jelentős mértékben a docetaxel farmakokinetikáját.

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/ Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

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

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

Terhesség

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

Szoptatás

A docetaxel lipofil anyag, de nem ismert, hogy kiválasztódik-e az anyatejbe.
A szoptatott csecsemőknél jelentkező mellékhatások lehetősége miatt a docetaxel-kezelés ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

- 1312 beteg 100 mg/m^{2,}, 121 beteg pedig 75 mg/m^2 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), doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 300, gyomor adenocarcinomában 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 carcinomában 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 (≥1/10), gyakori (≥1/100 – <1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (≥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 reverzíbilis volt és nem kumulativ; a mélypontot átlagosan 7 nap alatt érte el és a súlyos neutropenia (< 500 sejt/mm^3) 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 ≥ 10%-ban előforduló nemkívánatos események (minden súlyossági fokban) vannak feltüntetve. Összehasonlítva a trasztuzumabbal kombinált kezelési kart a docetaxel monoterápiás kezelési karral, emelkedett a súlyos nemkívántos események (40% ill. 31%) valamint a 4-es fokozatú (34% ill. 23%) nemkívántos események előfordulási gyakorisága.

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

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

Az alábbi nemkívánatos gyógyszerhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

<u>Immunrendszeri betegségek és tünetek</u>

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

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Reverzíbilis 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 TAXOTERE 100 mg/m^2 monoterápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**	**Nem gyakori mellékhatások**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 5,7%; beleértve a szepszist és a tüdőgyulladást is, melyek 1,7%-a halálos kimenetelű volt)	G4 neutropeniával összefüggő fertőzés (G3/4: 4,6%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 76,4%); Anaemia (G3/4: 8.9%); Lázas neutropenia	Thrombocytopenia (G4: 0,2%)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 5,3%)		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 4,1%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 4%); Ízérzés zavara (súlyos: 0,07%)		

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; 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 TAXOTERE 100 mg/m^2 monoterápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek
Ritka: vérzéses epizódok 3/4 fokozatú thrombocytopeniával

Idegrendszeri betegségek és tünetek
100 mg/m^2 docetaxel-kezelést követően a neurotoxikus mellékhatások a betegek 35,3%-ánál reverzíbilisek voltak. Az események 3 hónapon belül spontán reverzíbilisek voltak.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
Nagyon ritka: egy esetben fordult elő nem reverzíbilis alopecia a vizsgálat végén. A bőrelváltozások

73%-a 21 napon belül reverzíbilis volt.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók
A kezelés abbahagyásáig adott kumulatív dózis medián értéke több mint 1000 mg/m^2, a folyadékretenció reverzíbilissé 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/m^2) a premedikáció nélküli beteghez viszonyítva (a kumulatív dózis medián értéke: 489,7 mg/m^2), bár egyes betegeknél a kezelés elején is jelentették.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem kissejtes tüdőcarcinomában TAXOTERE 75 mg/m^2 monoterápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 5%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 54,2%); Anaemia (G3/4: 10,8%); Thrombocytopenia (G4: 1,7%)	Lázas 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/m^2 dózisú TAXOTERE-terápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**	**Nem gyakori mellékhatások**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (G3/4: 7,8%)		

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**	**Nem gyakori mellékhatások**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 91,7%); Anaemia (G3/4: 9,4%); Lázas neutropenia; Thrombocytopenia (G4: 0,8%)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 1,2%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Anorexia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 0,4%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség; Arrhythmia (nem súlyos)	
Érbetegségek és tünetek			Hypotonia
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/m^2 dózisú TAXOTERE-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%)	Lázas neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 2,5%)		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 3,7%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 2%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,7%)	Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia (G3/4: 0,7%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 9,6%); Hányás (G3/4: 7,6%); Hasmenés (G3/4: 6,4%); Stomatitis (G3/4: 2%)	Székrekedés	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; Körömrendellenességek (súlyos: 0,7%); Bőrreakció (G3/4: 0,2%)		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (súlyos: 0,5%)		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (súlyos: 9,9%); Folyadékretenció (súlyos: 0,7%); Láz (G3/4: 1,2%)	A beadást követő helyi reakciók; Fájdalom	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (2,1%); G3/4 emelkedett 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 trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m²

dózisú TAXOTERE-terápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 51,5%); Lázas 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	
MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**
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; nasopharingitis; dyspnoe; köhögés; rhinorrhoea	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger; hasmenés; hányás; székrekedés; stomatitis; dyspepsia; hasi fájdalom	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; erythema; kiütés; körömrendellenességek	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia; arthralgia; végtagfájdalom; csontfájdalom; hátfájás	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia; perifériás oedema; pyrexia; kimerültség; nyálkahártya gyulladás; fájdalom; influenzaszerű tünetek; mellkasi fájdalom; hidegrázás	Letargia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlygyarapodás	

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú TAXOTERE-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/m^2 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 emlőcarcinomában kapecitabinnal kombinált 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE-terápia esetén

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

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (G3/4: 3,3%)	

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 32%); Anaemia (G3/4: 4,9%)	Thrombocytopenia (G3/4: 0,6%); Lázas neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 1,2%); 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 balkamra funkció (G3/4: 0,3%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspnoe (G3/4: 0,6%); Köhögés (G3/4: 0%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 2,4%); Hasmenés (G3/4: 1,2%); Stomatitis/pharingitis (G3/4: 0,9%); Hányás (G3/4: 1,2%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 6%); 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/m^2 dózisú TAXOTERE-terápia esetén (STAMPEDE vizsgálat)

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3-4: 12%); Anaemia Lázas neutropenia (G3-4: 15%)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3-4: 1%)
Endokrin betegségek és tünetek		Diabetes (G3-4: 1%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Anorexia
Pszichiátriai kórképek	Insomnia (G3: 1%)	

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

[a] GETUG AFU15 vizsgálatból

A mellékhatások táblázatos összefoglalása doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél – összevont adatok.

ál

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%); Lázas neutropenia (G3/4: NA)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 1,5%)		

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**	**Nem gyakori mellékhatások**
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%)		
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/m^2 dózisú TAXOTERE adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél

Idegrendszeri betegségek és tünetek
A TAX 316 vizsgálatban a perifériás szenzoros neuropathia a kezelés során jelentkezett és a követési periódusig fennmaradt a TAC-karon 84 betegnél (11,3%), és a FAC-karon 15 betegnél (2%). A követési periódus végén (átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 10 betegnél (1,3%) a FAC-karon pedig 2 betegnél (0,3%) észleltek perifériás szenzoros neuropathiát.
A GEICAM 9805 vizsgálatban a perifériás szenzoros neuropathia, mely a kezelés során jelentkezett a TAC-karon 10 betegnél (1,9%) és a FAC-karon 4 betegnél (0,8%) maradt fent a követési periódusig. A követési periódus végén (átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) a FAC-karon pedig 1 betegnél (0,2%) észleltek perifériás szenzoros neuropathiát.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek
A TAX 316 vizsgálatban a TAC-karon 26 betegnél (3,5%), míg a FAC-karon 17 betegnél (2,3 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség. Több mint 30 nappal a kezelési periódust követően mindkét karon egy kivételével minden betegnél pangásos szívelégtelenséget diagnosztizáltak. A TAC-karon 2 beteg, míg a FAC-karon 4 beteg halt meg szívelégtelenség miatt.
A GEICAM 9805 vizsgálatban a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) és a FAC-karon is 3 betegnél (0,6 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség a követési időszak alatt. A követési periódus végén (tényleges követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon egy betegnél sem állt fenn pangásos szívelégtelenség és egy beteg meghalt dilatatív cardiomyopathia miatt a TAC-karon, illetve a FAC-karon 1 betegnél (0,2%) észeltek 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 amenorrheát, 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. Amenorrheát a követési periódus végén (átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 744 betegből 121 betegnél (16,3%) a FAC-karon pedig 86 betegnél (11,7%) észleltek.
A GEICAM 9805 vizsgálatban amenorrheát, mely a kemoterápia során jelentkezett és a követési periódusig perzisztált a TAC-karon 18 betegnél (3,4%) és a FAC-karon 5 betegnél (17,0%) jelentettek.Amenorrhea a követési időszak végén (átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon 7 betegnél (1,3%), a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,8%) volt megfigyelhető.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók
A TAX 316 vizsgálatban perifériás oedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig fennmaradt, a TAC-karon 744 betegből 119–nél (16,0%), míg a FAC-karon 736 betegből 23-nál (3,1%) jelentettek. Perifériás oedemát a követési periódus végén (tényleges átlagos átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 19 betegnél (2,6%) a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,5%) észleltek.
A TAX 316 vizsgálatban lymphoedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig fennmaradt, a TAC-karon 744 betegből 11–nél (1,5%), és a FAC-karon 736 betegből 1-nél (0,1%) jelentettek. Lymphoedemat a követési periódus végén (tényleges átlagos átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 6 betegnél (0,8%) a FAC-karon pedig 1 betegnél (0,1%) észleltek.
A TAX 316 vizsgálatban astheniát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni

követési periódusig perzisztált, TAC-karon 744 betegből 236 –nál (31,7%) és a FAC-karon 736 betegből 180-nál (24,5%) jelentettek. Asthenia a követési periódus végén (tényleges átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 29 betegnél (3,9%), a FAC karon pedig 16 betegnél (2,2%) volt megfigyelhető.

A GEICAM 9805 vizsgálatban perifériás oedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a követési periódusig perzisztált, a TAC-karon 4 betegnél (0,8%), míg a FAC-karon 2 betegnél (0,4%) jelentettek. Perifériás oedemát a követési periódus végén (tényleges átlagos átlagos követési idő 10 év 5 hónap) a TAC-karon egy betegnél sem észleltek, míg a FAC karon 1 betegnél (0,1%) volt megfigyelhető.
Lymphoedema, mely a kezelés alatt kezdődött a TAC-karon 5 betegnél (0,9%) és a FAC-karon 2 betegnél (0,4%) perzisztált a követési periódusig. Lymphoedemát a követési periódus végén a TAC -karon 4 betegnél (0,8%) a FAC karon pedig 1 betegnél (0,1%) észleltek.
Astheniát, mely a kezelés alatt kezdődött és a a követési időszakig perzisztált a TAC-karon 12 betegnél (2,3%), a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,8%) figyeltek meg. Asthenia a követési periódus végén a TAC-karon 2 betegnél (0,4%), a FAC-karon pedig 2 betegnél (0,4%) volt megfigyelhető.

Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma
A TAX 316 vizsgálatban a 10 éves követési periódust követően 744 TAC betegből 3-nál (0,4%), míg 736 FAC betegből 1-nél (0,1%) jelentettek akut leukaemiát. A TAC-karon 1 beteg (0,1%) és a FAC-karon is 1 beteg (0,1%) halt meg akut myelod leukémia következtésben a követési periódus alatt (átlagos követési idő 8 év). Myelodysplasia-szindrómát 744 TAC betegből 2 esetben (0,3%), míg 736 FAC betegből 1 esetben (0,2%) 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 C-CSF profilaxissal és anélkül (GEICAM 9805)

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása gyomor adenocarcinomában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE-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%); Lázas neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 1,7%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 8,7%)	Szédülés (G3/4: 2,3%); perifériás motoros neuropathia (G3/4: 1,3%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés (G3/4: 0%)
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Halláskárosodás (G3/4: 0%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 1,0%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés (G3/4: 19,7%); Hányinger (G3/4: 16%); Stomatitis (G3/4: 23,7%); Hányás (G3/4: 14,3%)	Székrekedés (G3/4: 1%); Emésztőrendszeri fájdalom (G3/4: 1%); Oesophagitis/dysphagia/odynophagia (G3/4: 0,7%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4%);	Bőrkiütés viszketéssel (G3/4: 0,7%); Körömrendellenességek (G3/4: 0,7%); Hámlás (G3/4: 0%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 19%); Láz (G3/4: 2,3%); Folyadékretenció (súlyos/életveszélyes 1%)	

Lehetséges mellékhatások gyomor adenocarcinomában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált, 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE-terápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek
Lázas 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). Lázas 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/m^2-es dózisú TAXOTERE-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%);	Lázas 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%)	

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 3,4%); Láz (G3/4: 0,6%); Folyadékretenció; Oedema		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Súlygyarapodás	

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

MedDRA – 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%); Lázas neutropenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia/parosmia (G3/4: 0,4%); Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%)	Szédülés (G3/4: 2,0%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)	
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

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások<1%-ában fellép
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 13,9%); Stomatitis (G3/4: 20,7%); Hányás (G3/4: 8,4%); Hasmenés (G3/4: 6,8%); Oesophagitis/dysphagia/odynophagia (G3/4: 12,0%); Székrekedés (G3/4: 0,4%)	Dyspepsia (G3/4: 0,8%); Gastrointestinalis fájdalom (G3/4: 1,2%); Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,4%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4,0%); Viszkető bőrkiütés	Száraz bőr; Hámlás	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia (G3/4: 0,4%)	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 4,0%); Láz (G3/4: 3,6%); Folyadékretenció (G3/4: 1,2%); Oedema (G3/4: 1,2%)		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlycsökkenés		Súlygyarapodás

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

Jóindulatú, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)
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, emlőkarcinomában 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 reverzíbilisek voltak.
Ritkán jelentettek fokozott könnyezést conjunctivitisszel együtt vagy anélkül, valamint fokozott könnyezéssel járó könnycsatorna elzáródást. Docetaxellel kezelt betegeknél cystoid macula oedema (CMO) eseteit jelentették.

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei
Beszámoltak ototoxicitás, hallászavar és/vagy halláscsökkenés ritka eseteiről.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek
Myocardialis infarctus ritka eseteit jelentették.
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, interstíciális 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 perforatiót is, következtében jelentkező dehydratio ritka előfordulását jelentették.
Ileus és bélelzáródás ritka eseteit jelentették.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek
A májgyulladás nagyon ritka eseteit jelentették, melyek néha halálos kimenetelűek voltak, kiváltképp a már előzetesen fennálló májbetegségben szenvedő betegeknél.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
Lupus erythematosus bőr manifesztációja, hólyagos bőrkiütések, mint erythema multiforme, és bőrt érintő súlyos mellékhatások, köztük Stevens-Johnson-szindróma (SJS), toxikus epidermális nekrolízis (TEN), és akut generalizált exantematózus pusztulózis (AGEP), fordultak elő docetaxel alkalmazása során.
Docetaxel-kezelés során beszámoltak scleroderma-szerű elváltozásokról is, melyeket általában perifériás lymphoedema előz meg. 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 postirradiatiós elváltozás.
Az injekció beadási helyén az ún. „recall-jelenséget” (a docetaxel más helyen történő beadását követő, korábbi extravazáció helyén fellépő bőrreakció ismétlődését) figyelték meg a korábbi extravazáció helyén (gyakorisága nem ismert).
A folyadékretenciót nem kísérték akut oliguriás vagy hypotoniás epizódok. Dehydratiót, illetve pulmonális ödémát ritkán jelentettek.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

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

A csont és izomrendszer betegségei és tünetei
Myositist jelentettek a docetaxel-kezelés során (gyakoriság nem ismert).

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

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Emlőcarcinoma

TAXOTERE 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) ≥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/m^2 doxorubicin és 500 mg/m^2 ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m^2 docetaxelt (TAC csoport), míg a másik csoport 50 mg/m^2 doxorubicin adását követően 500 mg/m^2 fluorouracilt és 500 mg/m^2 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 (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy infekció) lépett fel. A TAC vizsgálati csoportba került betegek antibiotikum profilaxisként napi kétszer 500 mg ciprofloxacint kaptak szájon át, 10 napon át minden ciklus 5. napjától kezdődően vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén és/vagy progeszteron receptor-pozitív betegek mindkét vizsgálati csoportban napi 20 mg tamoxifént kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 69%-ánál, ill. a FAC-kezelést kapók 72%-ánál a helyi irányelveknek megfelelően adjuváns sugárkezelést írtak elő a részvevő intézményekben.
Két interim és egy végső elemzést végeztek. Az első interim elemzést 3 évvel azutánra tervezték, hogy a betegek fele beválasztása került. A második interim elemzést 400 DFS esemény regisztrálása után végezték, mely 55 hónapos követésnek felel meg. A végső elemzésre azután került sor, miután minden beteg elérte a 10 éves követési periódust (kivéve akiknél DFS eseményt jelentettek vagy idő előtt elvesztek az utánkövetési időszak során). Az elsődleges hatásossági végpont a betegségmentes túlélés (DFS), míg a másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt.

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

Összfoglalva, 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:

		Betegségmentes túlélés			**Teljes túlélés**		
Beteg alcsoportok	**Betegek száma**	**Relatív hazárd***	**95%-os CI**	**p =**	**Relatív hazárd***	**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 hazárd 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 TAXOTERE adjuváns

alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomában olyan betegek esetén, akik alkalmasak a kemoterápiára. Ezerhatvan, olyan beteget randomizáltak 50 mg/m^2 doxorubicin és 500 mg/m^2 ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m^2 TAXOTERE (539 beteg a TAC-karon) vagy 50 mg/m^2 doxorubicin adását követően 500 mg/m^2 fluorouracil és 500 mg/m^2 ciklofoszfamid (521 beteg a FAC-karon) adjuváns terápiájaként történő adására, akik operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomában szenvednek, és akiknél az 1998-as St. Gallen kritériumok szerint (tumor méret > 2 cm és/vagy negatív ER és PR és/vagy magas szövettani/nuclear grade (grade 2-3) és/vagy <35 év) magas a relapszus kockázata. Mindkét kezelés háromhetente egy alkalommal történt, 6 cikluson keresztül. A TAXOTERE 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 hazárd = 0,68, 95%-os CI (0,49-0,93), p = 0,01). A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél 16,5%-kal csökkent a relapszus kockázata a FAC-kezelésben részesülőkhöz képest (relativ hazard = 0,84, 95%-os CI (0,65-1,08), p = 0,1646). A DFS adatok statisztikailag nem voltak szignifikánsak, de a tendencia még mindig a TAC-kezelés javára volt pozitív.

A medián követési periódus 77. hónapjában a teljes túlélés szignifikánsan magasabb volt a TAC-karon, a halálozási kockázatnak a FAC-karon észlelthez viszonyított 24%-os csökkenésével (relatív hazárd = 0,76; 95%-os CI (0,46-1,26), p = 0,29). Mindazonáltal a teljes túlélés eloszlása nem különbözött szignifikánsan a két csoportban. A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél a halálozás kockázatának csökkenése 9%-os volt a FAC-kezelésben részesülő betegekéhez képest (relativ 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 hazárd*	**95%-os CI**
Összesen	539	0,68	0,49-0,93

Életkor szerinti 1-es kategória			
<50 év	260	0,67	0,43-1,05
≥50 év	279	0,67	0,43-1,05
Életkor szerinti 2-es kategória			
<35 év	42	0,31	0,11-0,89
≥35 év	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreceptor státusz			
Negatív	195	0,7	0,45-1,1
Pozitív	344	0,62	0,4-0,97
Tumor mérete			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Szövettani grade			
Grade 1 (ide tartozik a meg nem határozott grade is)	64	0,79	0,24-2,6
Grade 2	216	0,77	0,46-1,3
Grade 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopauza státusza			
Premenopauza	285	0,64	0,40-1
Postmenopauza	254	0,72	0,47-1,12

*az 1-nél kisebb relatív hazárd (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 hazárd (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 = progeszteron-receptor
[a]ER/PR-negatív vagy Grade 3 vagy >5 cm-es tumorméret

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

TAXOTERE monoterápia

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkilálószerre nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő beteget vizsgáltak, akik az

ajánlott, 100 mg/m^2 docetaxelt kapták három hetente egyszer.

Az alkilálószerre nem reagáló betegeknél a docetaxelt doxorubicinnal hasonlították össze (75 mg/m^2 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 doxorubucinnal kezeltek közül 15 beteg (9%) szakította meg a kezelést kardiális toxicitás miatt (három esetben fatális pangásos szívelégtelenség következett be).

Antraciklinre nem reagáló betegeknél a docetaxelt mitomicin-C és vinblasztin kombinációjával hasonlították össze (12 mg/m^2 hat hetente és 6 mg/m^2 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/m^2 adagban és egyórás infúzióban alkalmazva, a másik csoport paklitaxel-kezelést kapott 175 mg/m^2 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 meghosszabította 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%).

TAXOTERE doxorubicinnal kombinációban

Egy nagy, randomizált, III. fázisú vizsgálatot végeztek 429, korábban nem kezelt, metasztatizáló betegségben szenvedő betegnél, akiknél a doxorubicint (50 mg/m^2) docetaxellel (75 mg/m^2) (AT-kar), illetve a doxorubicint (60 mg/m^2) ciklofoszfamiddal (600 mg/m^2) (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. Másrészről, az AC-karon a súlyos anaemia incidenciája nagyobb volt (15,8% vs. 8,5%), mint az AT-karon, és a súlyos kardiális toxicitás incidenciája is nagyobb volt: pangásos szívelégtelenség (3,8% vs. 2,8%), bal kamra ejekciós frakció (LVEF) 20%-nál nagyobb abszolút csökkenése (13,1% vs. 6,1%), LVEF 30%-nál nagyobb abszolút csökkenése (6,2% vs. 1,1%). Toxikus haláleset az AT-karon egy betegnél (pangásos szívelégtelenség), az AC-karon 4 betegnél történt (1 betegnél szeptikus sokk miatt, 3 betegnél pangásos szívelégtelenség miatt).
Az European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) kérdőív segítségével vizsgált életminőség mindkét karban összehasonlítható és stabil volt a kezelés alatt és az utánkövetés során is.

TAXOTERE 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/m^2) 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 fluorescensz *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
[1]teljes analízis csoport (intent-to-treat, kezelendő)
[2] A túlélés becsült medián ideje

TAXOTERE kapecitabinnal kombinációban

Egy multicentrikus, randomizált, kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálat adatai támasztják alá a docetaxel kapecitabinnal történő kombinált alkalmazását lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésében előzetes citotoxikus kemoterápia – például antraciklint tartalmazó – sikertelenségét követően. Ebben a vizsgálatban 255 beteget randomizáltak a docetaxellel (75 mg/m^2 egyórás infúzióban három hetente) és kapecitabinnal (1250 mg/m^2 naponta kétszer két hétig, amit egyhetes nyugalmi periódus követ), illetve 256 beteget a csak docetaxellel kezelt csoportba (100 mg/m^2 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 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).

<u>*Nem kissejtes tüdőrák*</u>

Előzetes kemoterápiás kezelésben részesült betegek, sugárterápiával vagy anélkül

A III. fázisú vizsgálatokban az előzetesen már kezelt betegeknél a progresszióig eltelt idő (12,3 hét vs. 7 hét) és a teljes túlélés jelentősen hosszabb volt a 75 mg/m^2 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/m^2 dózisban adott docetaxel esetén kevesebb volt a morfin használat ($p < 0,01$), a nem opioid analgetikumok használata ($p < 0,01$), az egyéb, a betegséggel összefüggő gyógyszerhasználat ($p = 0,06$), valamint a sugárterápia ($p < 0,01$).

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

TAXOTERE platina származékokkal kombinációban előzetes kemoterápiában nem részesült betegeknél

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

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 hazárd: 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 hazárd: 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 Karnosfky-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.

Prosztatacarcinoma

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma

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

- docetaxel 75 mg/m^2 háromhetente, 10 alkalommal
- docetaxel 30 mg/m^2 6 hetes ciklusban, az első 5 héten át heti egyszer alkalmazva, 5 alkalommal
- mitoxantron 12 mg/m^2 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 végponjait 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 hazárd	*0,761*	*0,912*	*--*
95%-os CI	*(0,619-0,936)*	*(0,747-1,113)*	*--*
*p-érték†**	*0,0094*	*0,3624*	*--*
Betegek száma	*291*	*282*	*300*
*PSA** válasz arány (%)*	*45,4*	*47,9*	*31,7*
95%-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: Prosztata 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 metasztatikus, 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/m^2 docetacel, 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 porsztatarákban szenvedő betegeknél, a medián teljes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a docetaxel kezelési csoportban, mint a szokásos kezelést önagában 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 prosztatacarcinomában szenvedő betegeknél, a docetaxel-karon megfigyelt hatássossági 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 hazárd	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 hazárd	0,66	
95%-os CI	(0,57-0,76)	
p-érték[a]	< 0,001	

[a]A 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

[b]Recidívamentes 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; csontrendszert érintő esemény; vagy prosztatacarcinoma okozta halál.

CHAARTED vizsgálat

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

- ADT + 75mg/m^2 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 jeletett a docetaxellel kombinációbal 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 hatássossága 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 hazárd	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 hazárd	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 prosztatcarcinoma jelentkezéséig eltelt idő[b]		
Medián (hónap)	20,2	11,7
95%-os CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Korrigált relatív hazárd	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 hazárd	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 adenocarcinomában – beleértve a gastroesophagealis junkció adenocarcinomáját – 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/m^2 az első napon) és 5-fluorouracillal (F) (750 mg/m^2 naponta 5 napig) kombinált docetaxellel (T) (75 mg/m^2 az első napon) történt, vagy ciszplatinnal 100 mg/m^2 az első napon) és 5-fluorouracillal (1000 mg/m^2 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 kockázatcsökkenése 32,1% volt és összefüggött egy szignifikánsan hosszabb progresszióig eltelt idővel (p = 0,0201), a TCF-kar javára. A teljes túlélés, a mortalitás kockázatának 22,7%-os csökkenésével együtt szintén szignifikánsan hosszabb volt (p = 0,0201), a TCF-kar javára. A hatásossági eredményeket a következő táblázatban foglalták össze.

A docetaxel hatásossága gyomor adenocarcinomában 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 hazárd (95%-os CI) *p-érték	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
A túlélés medián ideje (hónap) (95%-os CI) 2 éves becsült érték (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Relatív hazárd (95%-os CI) *p-érték	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Összesített válaszarány (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-érték	0,0106	
Betegség progressziója mint a legjobb Összesített Válasz (%)	16,7	25,9

*Nem rétegzett log rang-próba

A kor, nem és 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/m^2 docetaxel (T), majd 75 mg/m^2 ciszplatin (P), végül 750 mg/m^2 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 ≥ 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/m^2 ciszplatint (P) és 1000 mg/m^2 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 ≥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/hiperfrakcionált sugárkezeléssel (naponta kétszer, a besugárzások között 6 óra szünettel, öt napon keresztül) végezték. A gyorsított séma esetén 70 Gy, a hiperfrakcionált kezelés esetén 74 Gy volt az ajánlott teljes sugárdózis. A TPF-karon szereplő betegek 10 napon keresztül napi kétszer, szájon át alkalmazott 500 mg ciprofloxacin antibiotikum profilaxisban részesültek, melyet minden egyes ciklus 5. napján kezdtek el vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A vizsgálat elsődleges végpontjaként a progressziómentes túlélés (PFS) szignifikánsan hosszabb volt a TPF-karon kezelt betegek esetén a PF-karral összehasonlítva, p = 0,0042 (medián PFS: 11,4 vs 8,3 hónap) 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 hazárd (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 hazárd (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 hazárd (95%-os CI) **p-érték	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Egynél kisebb relatív hazárd 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, melynek a fej- és nyak alskáláját 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 lévőknél.
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 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 hazárd (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 kockázatcsökkenést 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 hazárd: (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 hazárd: (95%-os CI) **p-érték	0,71 (0,56 – 0,90) 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 hazárd 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 TAXOTERE vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőcarcinoma, nem kissejtes tüdőcarcinoma, prosztatacarcinoma, gyomorcarcinoma továbbá feji és nyaki carcinoma esetén, kivéve a II-es és III-as típusú kevéssé 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/m^2-es adagolás mellett határozták meg. A docetaxel kinetikai profilja dózistól független, és a három eloszlási teres farmakokinetikai modellnek felel meg, az alfa fázisra 4 perces, a béta fázisra 36 perces, a gamma (terminális) fázisra pedig 11,1 és 17,5 óra közötti felezési idővel, 24 órán belüli mintavétel esetében. Egy további vizsgálatban, amelyben a docetaxel farmakokinetikáját értékelték a betegeknél, hasonló (75–100 mg/m^2) dózisok, de hosszabb (22 napos) időintervallum esetén, hosszabb, 91–120 óra közötti, átlagos terminális eliminációs felezési időt találtak. A késői szakasz részben annak tulajdonítható, hogy a docetaxel viszonylag lassan áramlik ki a perifériás eloszlási térből.

Eloszlás

A 100 mg/m^2-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/m^2, 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 ^{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 radiaoaktív 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 paramétekerek 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 ≥ 1,5× 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_{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 genotoxikusnak bizonyult, aneugén mechanizmuson keresztül. Az Ames-tesztben vagy a CHO/HGPRT génmutációs assay-ben viszont nem váltott ki mutagén hatást. Ezek az eredmények összhangban állnak a docetaxel farmakológiai aktivitásával.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Poliszorbát 80
Vízmentes etanol
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 TAXOTERE daganatellenes szer, ezért a többi potenciálisan toxikus vegyülethez hasonlóan a TAXOTERE oldat kezelése és elkészítése során óvatosságra van szükség. Kesztyű használata javasolt.

Amennyiben a TAXOTERE koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a TAXOTERE 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 (Taxotere 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).

A Taxotere 20 mg/1 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 Taxotere koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt felhasználás előtt 5 percig tartsa 25°C alatt. Szükséges lehet több Taxotere oldatos infúzióhoz való koncentrátum alkalmazása a szükséges adag beadásához. Aszeptikus körülmények között, kalibrált 21G tűvel ellátott fecskendővel vegye ki a Taxotere oldatos infúzióhoz való koncentrátum szükséges mennyiségét.

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

A Taxotere 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 TAXOTERE 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

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/95/002/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1995. november 27.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. január 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg docetaxelt tartalmaz trihidrát formájában milliliterenként.
80 mg docetaxelt tartalmaz a 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyag: 2 ml vízmentes etanolt tartalmaz (1,58 g) injekciós üvegenként.

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 TAXOTERE 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).

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

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

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

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

Nem kissejtes tüdőrák

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

TAXOTERE 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.

Prosztatacarcinoma

A TAXOTERE prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma kezelésére javallt.

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

Gyomor adenocarcinoma

A TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 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).
Metasztatikus, 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/m^2, amit 1 órával az 50 mg/m^2 adagban alkalmazott doxorubicin és az 500 mg/m^2 adagban alkalmazott ciklofoszfamid adását követően, 3 hetenként, 6 cikluson keresztül kell alkalmazni (TAC protokoll) (lásd még az „Adag módosítása kezelés közben” fejezetet).
A lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő beteg kezelésére a

docetaxel ajánlott adagja monoterápiában 100 mg/m^2. Elsővonalbeli kezelésben a kombinációs terápia ajánlott adagja 75 mg/m^2 docetaxel és 50 mg/m^2 doxorubicin.

Trasztuzumabbal kombinálva a docetaxel ajánlott adagja 3 hetenként 100 mg/m^2, a trasztuzumab hetenkénti adása mellett. A 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/m^2 3 hetenként és 1250 mg/m^2 kapecitabin, naponta kétszer (étkezés után 30 percen belül) 2 héten át, amit 1-hetes szünet követ. A kapecitabin dózisának testfelszínnek megfelelő kiszámítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.

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

<u>*Prosztatacarcinoma*</u>
Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma
A docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2. 5 mg prednizon vagy prednizolon adandó *per os* naponta kétszer, folyamatosan (lásd 5.1 pont).

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

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

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

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)
  Az inoperábilis, lokálisan előrehaladott fej és nyaki squamosus sejtes carcinoma („squamous cell carcinoma of the head neck" – SCCHN) indukciós kezelésében a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2 egyórás infúzióban, melyet 75 mg/m^2 ciszplatin egyórás infúziója követ az első kezelési napon, majd 5-fluorouracil 750 mg/m^2/nap folyamatos infúziója következik 5 napon keresztül. Ez a kezelési séma 4 cikluson keresztül háromhetente ismétlendő. A kemoterápiás kezelést követően a betegeknek sugárkezelésben kell részesülniük.

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)
  A lokálisan előrehaladott (technikailag nem reszekábilis, sebészetileg kis valószínűséggel gyógyítható és szervmegőrző célú) fej- és nyaki squamosus sejtes carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek indukciós kezelésében, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2 egyórás intravénás infúzióban az első napon, melyet 100 mg/m^2 ciszplatin 30 perces – háromórás intravénás infúziója követ, végül naponta 1000 mg/m^2 5-fluorouracil követi, folyamatos infúzióban az 1.-től a 4. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismétlik, 3 kezelési cikluson keresztül. A kemoterápiát

követően, a betegeket sugárkezeléssel kombinált kemoterápiában kell részesíteni.

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

Az emlőcarcinoma adjuváns kezelése
Meg kell fontolni a G-CSF primer profilaktikus alkalmazását azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinoma miatti docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid (TAC) adjuváns kezelésben részesülnek. Azoknál a betegeknél, akiknél lázas neutropenia és/vagy neutropeniás fertőzés alakul ki, a docetaxel dózisát az összes soron következő ciklusban 60 mg/m^2-re kell csökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 3-as vagy 4-es fokozatú stomatitisben szenvedő betegek adagját 60 mg/m^2-re kell csökkenteni.

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

A trasztuzumab adagjának módosításával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

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/m^2-re kell csökkenteni. Amennyiben egymást követő szövődményes neutropeniás események fordulnak elő, a docetaxel adagját 60-ról 45 mg/m^2-re kell csökkenteni. 4-es fokozatú thrombocytopenia esetén a docetaxel adagját 75-ről 60 mg/m^2-re kell csökkenteni. Amíg a neutrophil fehérvérsejtek száma nem emelkedik újra 1500 sejt/mm^3 fölé és a vérlemezkék száma nem emelkedik újra 100 000 sejt/mm^3 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, miden 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 szövődményes 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/m^2 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/m^2 (lásd 4.4 és 5.2 pont). Azon betegek számára, akiknek a szérum bilirubinszintje 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 adenocarcinomában 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 TAXOTERE biztonságosságát és hatásosságát 1 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek nasopharingealis carcinomájának kezelésében nem igazolták.
A TAXOTERE-nek gyermekeknél emlőcarcinoma, nem kissejtes tüdőcarcinoma, prostatacarcinoma, gyomorcarcinoma, továbbá feji és nyaki carcinoma esetén, kivéve a II-es és III-as típusú, kevéssé differenciált nasopharingealis carcinomát, nincs releváns alkalmazása.

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

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/mm^3-nél alacsonyabb kiindulási neutrophil granulocytaszámmal rendelkező betegek.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

Hematológia

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

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

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

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 szövődményes neutropenia (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés) kockázatának csökkentése érdekében mérlegelni kell a primer G-CSF profilaxist azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinómájuk miatt TAC adjuváns kezelésben részesülnek. A TAC terápiában részesülő betegeket gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Gastrointestinalis reakciók

Óvatosság ajánlott a neutropeniás betegeknél, különösen a gastrointestinalis komplikációk kialakulása szemponjából 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 ismételten docetaxel kezelést. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban paklitaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakció alakult ki, nagyobb a kockázata a docataxel-kezelés során kialakuló túlérzékenységnek, 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, interstíciális pneumoniát/pneumonitist, interstíciális tüdőbetegséget, pulmonális fibrózist és légzési elégtelenséget jelentettek, melyek halálos kimenetelűek is lehetnek. Radiációs pneumonitis eseteit jelentették egyidejűleg sugárkezelésben is részesülő betegeknél.
Amennyiben új, vagy romló pulmonális tünetek jelentkeznek a betegeket gondosan ellenőrizni, azonnal megvizsgálni és megfelelően kezelni kell. A diagnózis felállításáig javasolt a docetaxel-kezelés megszakítása. A korai támogató kezelések segíthetnek az állapot javításában. A docetaxel-kezelés folytatásának előnyeit körültekintően kell mérlegelni.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Azokban a 100 mg/m^2 docetaxel monoterápiában részesülő 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 adenocarcinomában 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 ciklofoszfamid kombinált kezelést együtt kapó betegeknél. (lásd 4.8 pont).
Előzetes kardiológiai vizsgálat javasolt.

Szembetegségek

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

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).

Tumorlízis-szindróma

Tumorlízis-szindrómát jelentettek a docetaxel-kezeléssel kapcsolatban az első és a második ciklust

követően (lásd 4.8 pont). Szorosan ellenőrizni kell azokat a betegeket, akiknél fennáll a tumorlízis-szindróma kockázata (pl. vesekárosodás, hyperuricaemia, kiterjedt daganat, gyors progresszió). A kezelés megkezdése előtt ajánlott a dehidráció korrekciója és a magas húgysavszint kezelése.

Egyéb

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

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

Az emlőcarcinoma adjuváns kezelésével kapcsolatos további figyelmeztetések

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

Gyomor-bélrendszeri szövődmények
Neutropeniaval 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 ≥10%-kal nagyobb a 65 éves vagy ennél idősebb betegeknél, mint a fiatalabbaknál. A kezeléssel összefüggő láz, hasmenés, étvágytalanság és a perifériális oedema gyakorisága ≥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, dyspnoéról, 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, neutropniás fertőzés előfordulási aránya ≥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 megegyezőadag.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.
Terhes vagy szoptató nők, gyermekek és magas rizikófaktorú betegek, például májbetegség vagy epilepszia esetén alkalmazása megfontolandó.

Figyelembe kell venni a központi idegrendszerre gyakorolt lehetséges hatásokat.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások 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, itrakonazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakinavir, telitromicin és vorikonazol) történő együttadása nem kerülhető el, szoros klinikai megfigyelés indokolt, valamint az erős CYP3A4 gátlóval történő kezelés alatt megoldás lehet a docetaxel adagjának módosítása (lásd 4.4 pont). Egy 7 beteggel végzett farmakokinetikai vizsgálatban a docetaxel és az erős CYP3A4 gátló ketokonazol együttes alkalmazása a docetaxel-clearance jelentős, 49%-os csökkenéséhez vezetett.
A docetaxel farmakokinetikáját prednizon mellett metasztatikus prosztatarákban szenvedő betegekben vizsgálták. A docetaxelt a CYP3A4 metabolizálja és a prednizon a CYP3A4 ismert induktora.
A prednizon nem befolyásolta statisztikailag jelentős mértékben a docetaxel farmakokinetikáját.

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

A docetaxel, a doxorubicin és a ciklofoszfamid farmakokinetikáját együttes alkalmazásuk nem befolyásolta. Az egyetlen kontrollos vizsgálat korlátozott adatai a docetaxel és a karboplatin közötti kölcsönhatásra utalnak. Docetaxellel kombinációban a karboplatin clearance-e mintegy 50%-kal

magasabb volt, mint a karboplatin monoterápia esetén korábban jelentett értékek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/ Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

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

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

Terhesség

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

Szoptatás

A docetaxel lipofil anyag, de nem ismert, hogy kiválasztódik-e az anyatejbe.
A szoptatott csecsemőknél jelentkező mellékhatások lehetősége miatt a docetaxel-kezelés ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

- 1312 beteg 100 mg/m^{2,} , 121 beteg pedig 75 mg/m^2 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), doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 300, gyomor adenocarcinomában 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 carcinomában 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 (≥1/10), gyakori (≥1/100 – <1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (≥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 reverzíbilis volt és nem kumulativ; a mélypontot átlagosan 7 nap alatt érte el és a súlyos neutropenia (< 500 sejt/mm^3) 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 ≥ 10%-ban előforduló nemkívánatos események (minden súlyossági fokban) vannak feltüntetve. Összehasonlítva a trasztuzumabbal kombinált kezelési kart a docetaxel monoterápiás kezelési karral, emelkedett a súlyos nemkívántos események (40% ill. 31%) valamint a 4-es fokozatú (34% ill. 23%) nemkívántos események előfordulási gyakorisága.

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

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

Az alábbi nemkívánatos gyógyszerhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

<u>Immunrendszeri betegségek és tünetek</u>

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

<u>Idegrendszeri betegségek és tünetek</u>

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

Reverzíbilis 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 TAXOTERE 100 mg/m^2 monoterápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**	**Nem gyakori mellékhatások**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 5,7%; beleértve a szepszist és a tüdőgyulladást is, melyek 1,7%-a halálos kimenetelű volt)	G4 neutropeniával összefüggő fertőzés (G3/4: 4,6%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 76,4%); Anaemia (G3/4: 8.9%); Lázas neutropenia	Thrombocytopenia (G4: 0,2%)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 5,3%)		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 4,1%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 4%); Ízérzés zavara (súlyos: 0,07%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,7%)	Szívelégtelenség

Érbetegségek és tünetek		Hypotonia; Hypertonia; Haemorrhagia	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe (súlyos: 2,7%)		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis (G3/4: 5,3%); Hasmenés (G3/4: 4%); Hányinger (G3/4: 4%); Hányás (G3/4: 3%)	Székrekedés (súlyos: 0,2%); Hasi fájdalom (súlyos 1%); Gastrointestinalis vérzés (súlyos: 0,3%)	Oesophagitis (súlyos: 0,4%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; Bőrreakció (G3/4: 5,9%); Körömrendellenességek (súlyos: 2,6%)		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (súlyos: 1,4%)	Arthralgia	
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 TAXOTERE 100 mg/m^2 monoterápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek
Ritka: vérzéses epizódok 3/4 fokozatú thrombocytopeniával

Idegrendszeri betegségek és tünetek
100 mg/m^2 docetaxel-kezelést követően a neurotoxikus mellékhatások a betegek 35,3%-ánál reverzíbilisek voltak. Az események 3 hónapon belül spontán reverzíbilisek voltak.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
Nagyon ritka: egy esetben fordult elő nem reverzíbilis alopecia a vizsgálat végén. A bőrelváltozások 73%-a 21 napon belül reverzíbilis volt.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók
A kezelés abbahagyásáig adott kumulatív dózis medián értéke több mint 1000 mg/m^2, a folyadékretenció reverzíbilissé 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/m^2) a premedikáció nélküli beteghez viszonyítva (a kumulatív dózis medián értéke: 489,7 mg/m^2), bár egyes betegeknél a kezelés elején is jelentették.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem kissejtes tüdőcarcinomában TAXOTERE 75 mg/m^2 monoterápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 5%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 54,2%); Anaemia (G3/4: 10,8%); Thrombocytopenia (G4: 1,7%)	Lázas 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/m^2 dózisú TAXOTERE-terápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**	**Nem gyakori mellékhatások**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (G3/4: 7,8%)		

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**	**Nem gyakori mellékhatások**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 91,7%); Anaemia (G3/4: 9,4%); Lázas neutropenia; Thrombocytopenia (G4: 0,8%)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 1,2%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Anorexia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 0,4%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség; Arrhythmia (nem súlyos)	
Érbetegségek és tünetek			Hypotonia
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/m^2 dózisú TAXOTERE-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%)	Lázas neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 2,5%)		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 3,7%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 2%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,7%)	Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia (G3/4: 0,7%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 9,6%); Hányás (G3/4: 7,6%); Hasmenés (G3/4: 6,4%); Stomatitis (G3/4: 2%)	Székrekedés	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; Körömrendellenességek (súlyos: 0,7%); Bőrreakció (G3/4: 0,2%)		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (súlyos: 0,5%)		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (súlyos: 9,9%); Folyadékretenció (súlyos: 0,7%); Láz (G3/4: 1,2%)	A beadást követő helyi reakciók; Fájdalom	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (2,1%); G3/4 emelkedett 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 trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú TAXOTERE-terápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 51,5%); Lázas 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; nasopharingitis; dyspnoe; köhögés; rhinorrhoea	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger; hasmenés; hányás; székrekedés; stomatitis; dyspepsia; hasi fájdalom	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; erythema; kiütés; körömrendellenességek	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia; arthralgia; végtagfájdalom; csontfájdalom; hátfájás	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia; perifériás oedema; pyrexia; kimerültség; nyálkahártya gyulladás; fájdalom; influenzaszerű tünetek; mellkasi fájdalom; hidegrázás	Letargia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlygyarapodás	

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú TAXOTERE-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/m^2 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 emlőcarcinomában kapecitabinnal kombinált 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE-terápia esetén

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

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (G3/4: 3,3%)	

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 32%); Anaemia (G3/4: 4,9%)	Thrombocytopenia (G3/4: 0,6%); Lázas neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 1,2%); 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 balkamra funkció (G3/4: 0,3%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspnoe (G3/4: 0,6%); Köhögés (G3/4: 0%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 2,4%); Hasmenés (G3/4: 1,2%); Stomatitis/pharingitis (G3/4: 0,9%); Hányás (G3/4: 1,2%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 6%); 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/m^2 dózisú TAXOTERE-terápia esetén (STAMPEDE vizsgálat)

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3-4: 12%); Anaemia Lázas neutropenia (G3-4: 15%)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3-4: 1%)
Endokrin betegségek és tünetek		Diabetes (G3-4: 1%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Anorexia
Pszichiátriai kórképek	Insomnia (G3: 1%)	

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

[a] GETUG AFU15 vizsgálatból

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE 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%); Lázas neutropenia (G3/4: NA)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 1,5%)		

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**	**Nem gyakori mellékhatások**
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%)		
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 ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél.

Idegrendszeri betegségek és tünetek
A TAX 316 vizsgálatban a perifériás szenzoros neuropathia a kezelés során jelentkezett és a követési periódusig fennmaradt a TAC-karon 84 betegnél (11,3%), és a FAC-karon 15 betegnél (2%). A követési periódus végén (átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 10 betegnél (1,3%) a FAC-karon pedig 2 betegnél (0,3%) észleltek perifériás szenzoros neuropathiát.
A GEICAM 9805 vizsgálatban a perifériás szenzoros neuropathia, mely a kezelés során jelentkezett a TAC-karon 10 betegnél (1,9%) és a FAC-karon 4 betegnél (0,8%) maradt fent a követési periódusig. A követési periódus végén (átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) a FAC-karon pedig 1 betegnél (0,2%) észleltek perifériás szenzoros neuropathiát.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek
A TAX 316 vizsgálatban a TAC-karon 26 betegnél (3,5%), míg a FAC-karon 17 betegnél (2,3 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség. Több mint 30 nappal a kezelési periódust követően mindkét karon egy kivételével minden betegnél pangásos szívelégtelenséget diagnosztizáltak. A TAC-karon 2 beteg, míg a FAC-karon 4 beteg halt meg szívelégtelenség miatt.
A GEICAM 9805 vizsgálatban a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) és a FAC-karon is 3 betegnél (0,6 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség a követési időszak alatt. A követési periódus végén (tényleges követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon egy betegnél sem állt fenn pangásos szívelégtelenség és egy beteg meghalt dilatatív cardiomyopathia miatt a TAC-karon, illetve a FAC-karon 1 betegnél (0,2%) észeltek 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 amenorrheát, 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. Amenorrheát a követési periódus végén (átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 744 betegből 121 betegnél (16,3%) a FAC-karon pedig 86 betegnél (11,7%) észleltek.
A GEICAM 9805 vizsgálatban amenorrheát, mely a kemoterápia során jelentkezett és a követési periódusig perzisztált a TAC-karon 18 betegnél (3,4%) és a FAC-karon 5 betegnél (17,0%) jelentettek.Amenorrhea a követési időszak végén (átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon 7 betegnél (1,3%), a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,8%) volt megfigyelhető.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók
A TAX 316 vizsgálatban perifériás oedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig fennmaradt, a TAC-karon 744 betegből 119–nél (16,0%), míg a FAC-karon 736 betegből 23-nál (3,1%) jelentettek. Perifériás oedemát a követési periódus végén (tényleges átlagos átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 19 betegnél (2,6%) a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,5%) észleltek.
A TAX 316 vizsgálatban lymphoedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig fennmaradt, a TAC-karon 744 betegből 11–nél (1,5%), és a FAC-karon 736 betegből 1-nél (0,1%) jelentettek. Lymphoedemat a követési periódus végén (tényleges átlagos átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 6 betegnél (0,8%) a FAC-karon pedig 1 betegnél (0,1%) észleltek.
A TAX 316 vizsgálatban astheniát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni

követési periódusig perzisztált, TAC-karon 744 betegből 236 –nál (31,7%) és a FAC-karon 736 betegből 180-nál (24,5%) jelentettek. Asthenia a követési periódus végén (tényleges átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 29 betegnél (3,9%), a FAC karon pedig 16 betegnél (2,2%) volt megfigyelhető.

A GEICAM 9805 vizsgálatban perifériás oedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a követési periódusig perzisztált, a TAC-karon 4 betegnél (0,8%), míg a FAC-karon 2 betegnél (0,4%) jelentettek. Perifériás oedemát a követési periódus végén (tényleges átlagos átlagos követési idő 10 év 5 hónap) a TAC-karon egy betegnél sem észleltek, míg a FAC karon 1 betegnél (0,1%) volt megfigyelhető.
Lymphoedema, mely a kezelés alatt kezdődött a TAC-karon 5 betegnél (0,9%) és a FAC-karon 2 betegnél (0,4%) perzisztált a követési periódusig. Lymphoedemát a követési periódus végén a TAC -karon 4 betegnél (0,8%) a FAC karon pedig 1 betegnél (0,1%) észleltek.
Astheniát, mely a kezelés alatt kezdődött és a a követési időszakig perzisztált a TAC-karon 12 betegnél (2,3%), a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,8%) figyeltek meg. Asthenia a követési periódus végén a TAC-karon 2 betegnél (0,4%), a FAC-karon pedig 2 betegnél (0,4%) volt megfigyelhető.

Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma
A TAX 316 vizsgálatban a 10 éves követési periódust követően 744 TAC betegből 3-nál (0,4%), míg 736 FAC betegből 1-nél (0,1%) jelentettek akut leukaemiát. A TAC-karon 1 beteg (0,1%) és a FAC-karon is 1 beteg (0,1%) halt meg akut myelod leukémia következtésben a követési periódus alatt (átlagos követési idő 8 év). Myelodysplasia-szindrómát 744 TAC betegből 2 esetben (0,3%), míg 736 FAC betegből 1 esetben (0,2%) 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 C-CSF profilaxissal és anélkül (GEICAM 9805)

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása gyomor adenocarcinomában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE-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%); Lázas neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 1,7%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 8,7%)	Szédülés (G3/4: 2,3%); perifériás motoros neuropathia (G3/4: 1,3%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés (G3/4: 0%)
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Halláskárosodás (G3/4: 0%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 1,0%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés (G3/4: 19,7%); Hányinger (G3/4: 16%); Stomatitis (G3/4: 23,7%); Hányás (G3/4: 14,3%)	Székrekedés (G3/4: 1%); Emésztőrendszeri fájdalom (G3/4: 1%); Oesophagitis/dysphagia/odynophagia (G3/4: 0,7%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4%);	Bőrkiütés viszketéssel (G3/4: 0,7%); Körömrendellenességek (G3/4: 0,7%); Hámlás (G3/4: 0%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 19%); Láz (G3/4: 2,3%); Folyadékretenció (súlyos/életveszélyes 1%)	

Lehetséges mellékhatások gyomor adenocarcinomában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált, 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE-terápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek
Lázas 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). Lázas 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/m^2-es dózisú TAXOTERE-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%);	Lázas 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-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia (G3/4: 0,6%)	

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 3,4%); Láz (G3/4: 0,6%); Folyadékretenció; Oedema		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Súlygyarapodás	

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)

MedDRA – 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%); Lázas neutropenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia/parosmia (G3/4: 0,4%); Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%)	Szédülés (G3/4: 2,0%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)	
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

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások<1%-ában fellép
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 13,9%); Stomatitis (G3/4: 20,7%); Hányás (G3/4: 8,4%); Hasmenés (G3/4: 6,8%); Oesophagitis/dysphagia/odynophagia (G3/4: 12,0%); Székrekedés (G3/4: 0,4%)	Dyspepsia (G3/4: 0,8%); Gastrointestinalis fájdalom (G3/4: 1,2%); Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,4%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4,0%); Viszkető bőrkiütés	Száraz bőr; Hámlás	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia (G3/4: 0,4%)	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 4,0%); Láz (G3/4: 3,6%); Folyadékretenció (G3/4: 1,2%); Oedema (G3/4: 1,2%)		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlycsökkenés		Súlygyarapodás

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

Jóindulatú, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)
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, emlőkarcinomában 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 reverzíbilisek voltak.
Ritkán jelentettek fokozott könnyezést conjunctivitisszel együtt vagy anélkül, valamint fokozott könnyezéssel járó könnycsatorna elzáródást. Docetaxellel kezelt betegeknél cystoid macula oedema (CMO) eseteit jelentették.

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei
Beszámoltak ototoxicitás, hallászavar és/vagy halláscsökkenés ritka eseteiről.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek
Myocardialis infarctus ritka eseteit jelentették.
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, interstíciális 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 perforatiót is, következtében jelentkező dehydratio ritka előfordulását jelentették.
Ileus és bélelzáródás ritka eseteit jelentették.

<u>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</u>
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 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 postirradiatiós elváltozás.
Az injekció beadási helyén az ún. „recall-jelenséget” (a docetaxel más helyen történő beadását követő, korábbi extravazáció helyén fellépő bőrreakció ismétlődését) figyelték meg a korábbi extravazáció helyén (gyakorisága nem ismert).
A folyadékretenciót nem kísérték akut oliguriás vagy hypotoniás epizódok. Dehydratiót, illetve pulmonális ödémát ritkán jelentettek.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

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

A csont és izomrendszer betegségei és tünetei
Myositist jelentettek a docetaxel-kezelés során (gyakoriság nem ismert).

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

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Emlőcarcinoma

TAXOTERE 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) ≥80% esetén 18-70 év közötti betegeknél. A pozitív nyirokcsomók száma (1-3, 4+) alapján történő besorolást követően 1491 beteget randomiztak. Az egyik csoport 50 mg/m^2 doxorubicin és 500 mg/m^2 ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m^2 docetaxelt (TAC csoport), míg a másik csoport 50 mg/m^2 doxorubicin adását követően 500 mg/m^2 fluorouracilt és 500 mg/m^2 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 (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy infekció) lépett fel. A TAC vizsgálati csoportba került betegek antibiotikum profilaxisként napi kétszer 500 mg ciprofloxacint kaptak szájon át, 10 napon át minden ciklus 5. napjától kezdődően vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén és/vagy progeszteron receptor-pozitív betegek mindkét vizsgálati csoportban napi 20 mg tamoxifént kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 69%-ánál, ill. a FAC-kezelést kapók 72%-ánál a helyi irányelveknek megfelelően adjuváns sugárkezelést írtak elő a részvevő intézményekben.
Két interim és egy végső elemzést végeztek. Az első interim elemzést 3 évvel azutánra tervezték, hogy a betegek fele beválasztása került. A második interim elemzést 400 DFS esemény regisztrálása után végezték, mely 55 hónapos követésnek felel meg. A végső elemzésre azután került sor, miután minden beteg elérte a 10 éves követési periódust (kivéve akiknél DFS eseményt jelentettek vagy idő előtt elvesztek az utánkövetési időszak során). Az elsődleges hatásossági végpont a betegségmentes túlélés (DFS), míg a másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt.

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

Összfoglalva, 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:

		Betegségmentes túlélés			**Teljes túlélés**		
Beteg alcsoportok	**Betegek száma**	**Relatív hazárd***	**95%-os CI**	**p =**	**Relatív hazárd***	**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 hazárd 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 TAXOTERE adjuváns

alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomában olyan betegek esetén, akik alkalmasak a kemoterápiára. Ezerhatvan, olyan beteget randomizáltak 50 mg/m^2 doxorubicin és 500 mg/m^2 ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m^2 TAXOTERE (539 beteg a TAC-karon) vagy 50 mg/m^2 doxorubicin adását követően 500 mg/m^2 fluorouracil és 500 mg/m^2 ciklofoszfamid (521 beteg a FAC-karon) adjuváns terápiájaként történő adására, akik operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomában szenvednek, és akiknél az 1998-as St. Gallen kritériumok szerint (tumor méret > 2 cm és/vagy negatív ER és PR és/vagy magas szövettani/nuclear grade (grade 2-3) és/vagy <35 év) magas a relapszus kockázata. Mindkét kezelés háromhetente egy alkalommal történt, 6 cikluson keresztül. A TAXOTERE 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 hazárd = 0,68, 95%-os CI (0,49-0,93), p = 0,01). A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél 16,5%-kal csökkent a relapszus kockázata a FAC-kezelésben részesülőkhöz képest (relativ hazard = 0,84, 95%-os CI (0,65-1,08), p = 0,1646). A DFS adatok statisztikailag nem voltak szignifikánsak, de a tendencia még mindig a TAC-kezelés javára volt pozitív.

A medián követési periódus 77. hónapjában a teljes túlélés szignifikánsan magasabb volt a TAC-karon, a halálozási kockázatnak a FAC-karon észlelthez viszonyított 24%-os csökkenésével (relatív hazárd = 0,76; 95%-os CI (0,46-1,26), p = 0,29). Mindazonáltal a teljes túlélés eloszlása nem különbözött szignifikánsan a két csoportban. A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél a halálozás kockázatának csökkenése 9%-os volt a FAC-kezelésben részesülő betegekéhez képest (relativ 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 hazárd*	95%-os CI
Összesen	539	0,68	0,49-0,93
Életkor szerinti 1-es kategória			
<50 év	260	0,67	0,43-1,05
≥50 év	279	0,67	0,43-1,05
Életkor szerinti 2-es kategória			
<35 év	42	0,31	0,11-0,89
≥35 év	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreceptor státusz			
Negatív	195	0,7	0,45-1,1
Pozitív	344	0,62	0,4-0,97
Tumor mérete			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Szövettani grade			
Grade 1 (ide tartozik a meg nem határozott grade is)	64	0,79	0,24-2,6
Grade 2	216	0,77	0,46-1,3
Grade 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopauza státusza			
Premenopauza	285	0,64	0,40-1
Postmenopauza	254	0,72	0,47-1,12

*az 1-nél kisebb relatív hazárd (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 hazárd (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 = progeszteron-receptor
[a]ER/PR-negatív vagy Grade 3 vagy >5 cm-es tumorméret

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

faktorral.

TAXOTERE monoterápia

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkilálószerre nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő beteget vizsgáltak, akik az ajánlott, 100 mg/m^2 docetaxelt kapták három hetente egyszer.

Az alkilálószerre nem reagáló betegeknél a docetaxelt doxorubicinnal hasonlították össze (75 mg/m^2 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 doxorubucinnal kezeltek közül 15 beteg (9%) szakította meg a kezelést kardiális toxicitás miatt (három esetben fatális pangásos szívelégtelenség következett be).

Antraciklinre nem reagáló betegeknél a docetaxelt mitomicin-C és vinblasztin kombinációjával hasonlították össze (12 mg/m^2 hat hetente és 6 mg/m^2 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/m^2 adagban és egyórás infúzióban alkalmazva, a másik csoport paklitaxel-kezelést kapott 175 mg/m^2 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 meghosszabította 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%).

TAXOTERE doxorubicinnal kombinációban

Egy nagy, randomizált, III. fázisú vizsgálatot végeztek 429, korábban nem kezelt, metasztatizáló betegségben szenvedő betegnél, akiknél a doxorubicint (50 mg/m^2) docetaxellel (75 mg/m^2) (AT-kar), illetve a doxorubicint (60 mg/m^2) ciklofoszfamiddal (600 mg/m^2) (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. Másrészről, az AC-karon a súlyos anaemia incidenciája nagyobb volt (15,8% vs. 8,5%), mint az AT-karon, és a súlyos kardiális toxicitás incidenciája is nagyobb volt: pangásos szívelégtelenség (3,8% vs. 2,8%), bal kamra ejekciós frakció (LVEF) 20%-nál nagyobb abszolút csökkenése (13,1% vs. 6,1%), LVEF 30%-nál nagyobb abszolút csökkenése (6,2% vs. 1,1%). Toxikus haláleset az AT-karon egy betegnél (pangásos szívelégtelenség),

az AC-karon 4 betegnél történt (1 betegnél szeptikus sokk miatt, 3 betegnél pangásos szívelégtelenség miatt).
Az European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) kérdőív segítségével vizsgált életminőség mindkét karban összehasonlítható és stabil volt a kezelés alatt és az utánkövetés során is.

TAXOTERE 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/m^2) 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 fluorescensz *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
[1]teljes analízis csoport (intent-to-treat,kezelendő)
[2] A túlélés becsült medián ideje

TAXOTERE kapecitabinnal kombinációban

Egy multicentrikus, randomizált, kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálat adatai támasztják alá a docetaxel kapecitabinnal történő kombinált alkalmazását lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésében előzetes citotoxikus kemoterápia – például antraciklint tartalmazó – sikertelenségét követően. Ebben a vizsgálatban 255 beteget randomizáltak a docetaxellel (75 mg/m^2 egyórás infúzióban három hetente) és kapecitabinnal (1250 mg/m^2 naponta kétszer két hétig, amit egyhetes nyugalmi periódus követ), illetve 256 beteget a csak docetaxellel kezelt csoportba (100 mg/m^2 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 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 betegeknél a progresszióig eltelt idő (12,3 hét vs.

7 hét) és a teljes túlélés jelentősen hosszabb volt a 75 mg/m^2 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/m^2 dózisban adott docetaxel esetén kevesebb volt a morfin használat ($p < 0,01$), a nem opioid analgetikumok használata ($p < 0,01$), az egyéb, a betegséggel összefüggő gyógyszerhasználat ($p = 0,06$), valamint a sugárterápia ($p < 0,01$).
Az általános válaszarány 6,8% volt az értékelhető betegeknél, a válasz átlagos időtartama 26,1 hét volt.

TAXOTERE platina származékokkal kombinációban előzetes kemoterápiában nem részesült betegeknél

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

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 hazárd: 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 hazárd: 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 Karnosfky-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.

Prosztatacarcinoma

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma

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

- docetaxel 75 mg/m^2 háromhetente, 10 alkalommal
- docetaxel 30 mg/m^2 6 hetes ciklusban, az első 5 héten át heti egyszer alkalmazva, 5 alkalommal
- mitoxantron 12 mg/m^2 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 végponjait 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 hazárd	*0,761*	*0,912*	*--*
95%-os CI	*(0,619-0,936)*	*(0,747-1,113)*	*--*
*p-érték†**	*0,0094*	*0,3624*	*--*
Betegek száma	*291*	*282*	*300*
*PSA** válasz arány (%)*	*45,4*	*47,9*	*31,7*
95%-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: Prosztata 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 metasztatikus, 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/m^2 docetacel, 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 porsztatarákban szenvedő betegeknél, a medián teljes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a docetaxel kezelési csoportban, mint a szokásos kezelést önagában 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 prosztatacarcinomában szenvedő betegeknél, a docetaxel-karon megfigyelt hatássossági 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) ***95%-os CI***	62 51-73	43 40-48
Korrigált relatív hazárd 95%-os CI p-érték[a]	0,76 (0,62-0,92) 0,005	
Recidívamentes túlélés (Failure-Free survival) [b]		
Medián (hónap) 95%-os CI	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Korrigált relatív hazárd 95%-os CI p-érték[a]	0,66 (0,57-0,76) < 0,001	

[a]A 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

[b]Recidívamentes 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; csontrendszert érintő esemény; vagy prosztatacarcinoma okozta halál.

CHAARTED vizsgálat

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

- ADT + 75mg/m^2 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 túlésést jeletett a docetaxellel kombinációbal 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 hatássossága 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 hazárd	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 hazárd	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 prosztatcarcinoma jelentkezéséig eltelt idő[b]		
Medián (hónap)	20,2	11,7
95%-os CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Korrigált relatív hazárd	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 hazárd	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 adenocarcinomában – beleértve a

gastroesophagealis junkció adenocarcinomáját – 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/m^2 az első napon) és 5-fluorouracillal (F) (750 mg/m^2 naponta 5 napig) kombinált docetaxellel (T) (75 mg/m^2 az első napon) történt, vagy ciszplatinnal 100 mg/m^2 az első napon) és 5-fluorouracillal (1000 mg/m^2 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 kockázatcsökkenése 32,1% volt és összefüggött egy szignifikánsan hosszabb progresszióig eltelt idővel (p = 0,0201), a TCF-kar javára. A teljes túlélés, a mortalitás kockázatának 22,7%-os csökkenésével együtt szintén szignifikánsan hosszabb volt (p = 0,0201), a TCF-kar javára. A hatásossági eredményeket a következő táblázatban foglalták össze.

A docetaxel hatásossága gyomor adenocarcinomában 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 hazárd (95%-os CI) *p-érték	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
A túlélés medián ideje (hónap) (95%-os CI) 2 éves becsült érték (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Relatív hazárd (95%-os CI) *p-érték	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Összesített válaszarány (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-érték	0,0106	
Betegség progressziója mint a legjobb Összesített Válasz (%)	16,7	25,9

*Nem rétegzett log rang-próba

A kor, nem és 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/m^2 docetaxel (T), majd 75 mg/m^2 ciszplatin (P), végül 750 mg/m^2 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 ≥ 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/m^2 ciszplatint (P) és 1000 mg/m^2 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 ≥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/hiperfrakcionált sugárkezeléssel (naponta kétszer, a besugárzások között 6 óra szünettel, öt napon keresztül) végezték. A gyorsított séma esetén 70 Gy, a hiperfrakcionált kezelés esetén 74 Gy volt az ajánlott teljes sugárdózis. A TPF-karon szereplő betegek 10 napon keresztül napi kétszer, szájon át alkalmazott 500 mg ciprofloxacin antibiotikum profilaxisban részesültek, melyet minden egyes ciklus 5. napján kezdtek el vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A vizsgálat elsődleges végpontjaként a progressziómentes túlélés (PFS) szignifikánsan hosszabb volt a TPF-karon kezelt betegek esetén a PF-karral összehasonlítva, p = 0,0042 (medián PFS: 11,4 vs 8,3 hónap) 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 hazárd (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 hazárd (95%-os CI) **p-érték	0,72 (0,56-0,93) 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 hazárd (95%-os CI) **p-érték	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Egynél kisebb relatív hazárd 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, melynek a fej- és nyak alskáláját 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 lévőknél.
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 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 hazárd (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 kockázatcsökkenést 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 hazárd: (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 hazárd: (95%-os CI) **p-érték	0,71 (0,56 – 0,90) 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 hazárd 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 TAXOTERE vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőcarcinoma, nem kissejtes tüdőcarcinoma, prosztatacarcinoma, gyomorcarcinoma továbbá feji és nyaki carcinoma esetén, kivéve a II-es és III-as típusú kevéssé 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/m^2-es adagolás mellett határozták meg. A docetaxel kinetikai profilja dózistól független, és a három eloszlási teres farmakokinetikai modellnek felel meg, az alfa fázisra 4 perces, a béta fázisra 36 perces, a gamma (terminális) fázisra pedig 11,1 és 17,5 óra közötti felezési idővel, 24 órán belüli mintavétel esetében. Egy további vizsgálatban, amelyben a docetaxel farmakokinetikáját értékelték a betegeknél, hasonló (75–100 mg/m^2) dózisok, de hosszabb (22 napos) időintervallum esetén, hosszabb, 91–120 óra közötti, átlagos terminális eliminációs felezési időt találtak. A késői szakasz részben annak tulajdonítható, hogy a docetaxel viszonylag lassan áramlik ki a perifériás eloszlási térből.

Eloszlás

A 100 mg/m^2-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/m^2, 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 ^{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 radiaoaktív 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 paramétekerek 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 ≥ 1,5× 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_{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 genotoxikusnak bizonyult, aneugén mechanizmuson keresztül. Az Ames-tesztben vagy a CHO/HGPRT génmutációs assay-ben viszont nem váltott ki mutagén hatást. Ezek az eredmények összhangban állnak a docetaxel farmakológiai aktivitásával.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Poliszorbát 80
Vízmentes etanol
Citromsav

6.2 Inkompatibilitások

Ez a készítmény kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerkészítményekkel 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 hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási 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 TAXOTERE daganatellenes szer, ezért a többi potenciálisan toxikus vegyülethez hasonlóan a TAXOTERE oldat kezelése és elkészítése során óvatosságra van szükség. Kesztyű használata javasolt.

Amennyiben a TAXOTERE koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a TAXOTERE 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 (Taxotere 80 mg/ 4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).

A TAXOTERE 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 Taxotere koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt felhasználás előtt 5 percig tartsa 25°C alatt. Szükséges lehet több Taxotere oldatos infúzióhoz való koncentrátum alkalmazása a szükséges adag beadásához. Aszeptikus körülmények között, kalibrált 21G tűvel ellátott fecskendővel vegye ki a Taxotere oldatos infúzióhoz való koncentrátum szükséges mennyiségét.

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

A Taxotere 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 TAXOTERE 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

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/95/002/004

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1995. november 27.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. január 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg docetaxelt tartalmaz trihidrát formájában milliliterenként.
160 mg docetaxelt tartalmaz a 8 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyagok:
4 ml vízmentes etanolt tartalmaz (3,16 g) injekciós üvegenként.

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 TAXOTERE 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).

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

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

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

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

Nem kissejtes tüdőrák

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

TAXOTERE 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.

Prosztatacarcinoma

A TAXOTERE prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma kezelésére javallt.

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

Gyomor adenocarcinoma

A TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 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).
Metasztatikus, 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/m^2, amit 1 órával az 50 mg/m^2 adagban alkalmazott doxorubicin és az 500 mg/m^2 adagban alkalmazott ciklofoszfamid adását követően, 3 hetenként, 6 cikluson keresztül kell alkalmazni (TAC protokoll) (lásd még az „Adag módosítása kezelés közben” fejezetet).
A lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő beteg kezelésére a

docetaxel ajánlott adagja monoterápiában 100 mg/m^2. Elsővonalbeli kezelésben a kombinációs terápia ajánlott adagja 75 mg/m^2 docetaxel és 50 mg/m^2 doxorubicin.

Trasztuzumabbal kombinálva a docetaxel ajánlott adagja 3 hetenként 100 mg/m^2, a trasztuzumab hetenkénti adása mellett. A 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/m^2 3 hetenként és 1250 mg/m^2 kapecitabin, naponta kétszer (étkezés után 30 percen belül) 2 héten át, amit 1-hetes szünet követ. A kapecitabin dózisának testfelszínnek megfelelő kiszámítását lásd a kapecitabin alkalmazási előírásában.

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

Prosztatacarcinoma
Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma
A docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2. 5 mg prednizon vagy prednizolon adandó *per os* naponta kétszer, folyamatosan (lásd 5.1 pont).

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

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

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

- Sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 323)
  Az inoperábilis, lokálisan előrehaladott fej és nyaki squamosus sejtes carcinoma („squamous cell carcinoma of the head neck" – SCCHN) indukciós kezelésében a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2 egyórás infúzióban, melyet 75 mg/m^2 ciszplatin egyórás infúziója követ az első kezelési napon, majd 5-fluorouracil 750 mg/m^2/nap folyamatos infúziója következik 5 napon keresztül. Ez a kezelési séma 4 cikluson keresztül háromhetente ismétlendő. A kemoterápiás kezelést követően a betegeknek sugárkezelésben kell részesülniük.

- Kemoterápiával kombinált sugárterápia indukciós kemoterápiát követően (TAX 324)
  A lokálisan előrehaladott (technikailag nem reszekábilis, sebészetileg kis valószínűséggel gyógyítható és szervmegőrző célú) fej- és nyaki squamosus sejtes carcinomában (SCCHN) szenvedő betegek indukciós kezelésében, a docetaxel ajánlott adagja 75 mg/m^2 egyórás intravénás infúzióban az első napon, melyet 100 mg/m^2 ciszplatin 30 perces – háromórás intravénás infúziója követ, végül naponta 1000 mg/m^2 5-fluorouracil követi, folyamatos infúzióban az 1.-től a 4. napig. Ezt a kezelési sémát háromhetenként ismétlik, 3 kezelési cikluson keresztül. A kemoterápiát

követően, a betegeket sugárkezeléssel kombinált kemoterápiában kell részesíteni.

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

Az emlőcarcinoma adjuváns kezelése
Meg kell fontolni a G-CSF primer profilaktikus alkalmazását azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinoma miatti docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid (TAC) adjuváns kezelésben részesülnek. Azoknál a betegeknél, akiknél lázas neutropenia és/vagy neutropeniás fertőzés alakul ki, a docetaxel dózisát az összes soron következő ciklusban 60 mg/m^2-re kell csökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 3-as vagy 4-es fokozatú stomatitisben szenvedő betegek adagját 60 mg/m^2-re kell csökkenteni.

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

A trasztuzumab adagjának módosításával kapcsolatban lásd a trasztuzumab alkalmazási előírását.

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/m^2-re kell csökkenteni. Amennyiben egymást követő szövődményes neutropeniás események fordulnak elő, a docetaxel adagját 60-ról 45 mg/m^2-re kell csökkenteni. 4-es fokozatú thrombocytopenia esetén a docetaxel adagját 75-ről 60 mg/m^2-re kell csökkenteni. Amíg a neutrophil fehérvérsejtek száma nem emelkedik újra 1500 sejt/mm^3 fölé és a vérlemezkék száma nem emelkedik újra 100 000 sejt/mm^3 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, miden 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 szövődményes 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/m^2 docetaxel monoterápia során nyert farmakokinetikai adatok alapján azoknál a betegeknél, akiknél két esetben a transzaminláz (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/m^2 (lásd 4.4 és 5.2 pont). Azon betegek számára, akiknek a szérum bilirubinszintje 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 adenocarcinomában 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 TAXOTERE biztonságosságát és hatásosságát 1 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek nasopharingealis carcinomájának kezelésében nem igazolták.
A TAXOTERE-nek gyermekeknél emlőcarcinoma, nem kissejtes tüdőcarcinoma, prostatacarcinoma, gyomorcarcinoma, továbbá feji és nyaki carcinoma esetén, kivéve a II-es és III-as típusú, kevéssé differenciált nasopharingealis carcinomát, nincs releváns alkalmazása.

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

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

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/mm^3-nél alacsonyabb kiindulási neutrophil granulocytaszámmal rendelkező betegek.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

Hematológia

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

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

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

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 szövődményes neutropenia (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés) kockázatának csökkentése érdekében mérlegelni kell a primer G-CSF profilaxist azoknál a betegeknél, akik emlőcarcinómájuk miatt TAC adjuváns kezelésben részesülnek. A TAC terápiában részesülő betegeket gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Gastrointestinalis reakciók

Óvatosság ajánlott a neutropeniás betegeknél, különösen a gastrointestinalis komplikációk kialakulása szemponjából 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 ismételten docetaxel kezelést. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban paklitaxellel kapcsolatos túlérzékenységi reakció alakult ki, nagyobb a kockázata a docataxel-kezelés során kialakuló túlérzékenységnek, 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, interstíciális pneumoniát/pneumonitist, interstíciális tüdőbetegséget, pulmonális fibrózist és légzési elégtelenséget jelentettek, melyek halálos kimenetelűek is lehetnek. Radiációs pneumonitis eseteit jelentették egyidejűleg sugárkezelésben is részesülő betegeknél.
Amennyiben új, vagy romló pulmonális tünetek jelentkeznek a betegeket gondosan ellenőrizni, azonnal megvizsgálni és megfelelően kezelni kell. A diagnózis felállításáig javasolt a docetaxel-kezelés megszakítása. A korai támogató kezelések segíthetnek az állapot javításában. A docetaxel-kezelés folytatásának előnyeit körültekintően kell mérlegelni.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Azokban a 100 mg/m^2 docetaxel monoterápiában részesülő 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 adenocarcinomában 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

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

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).

Tumorlízis-szindróma

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

Egyéb

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

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

Az emlőcarcinoma adjuváns kezelésével kapcsolatos további figyelmeztetések

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

Gyomor-bélrendszeri szövődmények
Neutropeniaval 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 ≥10%-kal nagyobb a 65 éves vagy ennél idősebb betegeknél, mint a fiatalabbaknál. A kezeléssel összefüggő láz, hasmenés, étvágytalanság és a perifériális oedema gyakorisága ≥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, dyspnoéról, 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 ≥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 ártalmas.
Terhes vagy szoptató nők, gyermekek és magas rizikófaktorú betegek, például májbetegség vagy epilepszia esetén alkalmazása megfontolandó.

Figyelembe kell venni a központi idegrendszerre gyakorolt lehetséges hatásokat.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások 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, itrakonazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakinavir, telitromicin és vorikonazol) történő együttadása nem kerülhető el, szoros klinikai megfigyelés indokolt, valamint az erős CYP3A4 gátlóval történő kezelés alatt megoldás lehet a docetaxel adagjának módosítása (lásd 4.4 pont). Egy 7 beteggel végzett farmakokinetikai vizsgálatban a docetaxel és az erős CYP3A4 gátló ketokonazol együttes alkalmazása a docetaxel-clearance jelentős, 49%-os csökkenéséhez vezetett.
A docetaxel farmakokinetikáját prednizon mellett metasztatikus prosztatarákban szenvedő betegekben vizsgálták. A docetaxelt a CYP3A4 metabolizálja és a prednizon a CYP3A4 ismert induktora.
A prednizon nem befolyásolta statisztikailag jelentős mértékben a docetaxel farmakokinetikáját.

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/ Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

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

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

Terhesség

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

Szoptatás

A docetaxel lipofil anyag, de nem ismert, hogy kiválasztódik-e az anyatejbe.
A szoptatott csecsemőknél jelentkező mellékhatások lehetősége miatt a docetaxel-kezelés ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

- 1312 beteg 100 mg/m^{2,} , 121 beteg pedig 75 mg/m^2 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), doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált docetaxel-kezelésben részesült beteg (a kezeléssel összefüggő, klinikailag jelentős nemkívánatos események vannak feltüntetve).
- 300, gyomor adenocarcinomában 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 carcinomában 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 (≥1/10), gyakori (≥1/100 – <1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (≥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 reverzíbilis volt és nem kumulativ; a mélypontot átlagosan 7 nap alatt érte el és a súlyos neutropenia (< 500 sejt/mm^3) 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 ≥ 10%-ban előforduló nemkívánatos események (minden súlyossági fokban) vannak feltüntetve. Összehasonlítva a trasztuzumabbal kombinált kezelési kart a docetaxel monoterápiás kezelési karral, emelkedett a súlyos nemkívántos események (40% ill. 31%) valamint a 4-es fokozatú (34% ill. 23%) nemkívántos események előfordulási gyakorisága.

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

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

Az alábbi nemkívánatos gyógyszerhatásokat gyakran tapasztalták docetaxel-kezelés kapcsán:

Immunrendszeri betegségek és tünetek

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

vagy generalizált kiütés, illetve erythema jellemezte (lásd 4.4 pont).

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Reverzíbilis 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 TAXOTERE 100 mg/m^2 monoterápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**	**Nem gyakori mellékhatások**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 5,7%; beleértve a szepszist és a tüdőgyulladást is, melyek 1,7%-a halálos kimenetelű volt)	G4 neutropeniával összefüggő fertőzés (G3/4: 4,6%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 76,4%); Anaemia (G3/4: 8.9%); Lázas neutropenia	Thrombocytopenia (G4: 0,2%)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 5,3%)		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 4,1%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 4%); Ízérzés zavara (súlyos: 0,07%)		

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; 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 TAXOTERE 100 mg/m^2 monoterápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek
Ritka: vérzéses epizódok 3/4 fokozatú thrombocytopeniával

Idegrendszeri betegségek és tünetek
100 mg/m^2 docetaxel-kezelést követően a neurotoxikus mellékhatások a betegek 35,3%-ánál reverzíbilisek voltak. Az események 3 hónapon belül spontán reverzíbilisek voltak.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
Nagyon ritka: egy esetben fordult elő nem reverzíbilis alopecia a vizsgálat végén. A bőrelváltozások

73%-a 21 napon belül reverzíbilis volt.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók
A kezelés abbahagyásáig adott kumulatív dózis medián értéke több mint 1000 mg/m^2, a folyadékretenció reverzíbilissé 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/m^2) a premedikáció nélküli beteghez viszonyítva (a kumulatív dózis medián értéke: 489,7 mg/m^2), bár egyes betegeknél a kezelés elején is jelentették.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása nem kissejtes tüdőcarcinomában TAXOTERE 75 mg/m^2 monoterápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések (G3/4: 5%)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 54,2%); Anaemia (G3/4: 10,8%); Thrombocytopenia (G4: 1,7%)	Lázas 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/m^2 dózisú TAXOTERE-terápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**	**Nem gyakori mellékhatások**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés (G3/4: 7,8%)		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 91,7%); Anaemia (G3/4: 9,4%); Lázas neutropenia; Thrombocytopenia (G4: 0,8%)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 1,2%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Anorexia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 0,4%)	Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívelégtelenség; Arrhythmia (nem súlyos)	
Érbetegségek és tünetek			Hypotonia
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/m^2 dózisú TAXOTERE-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%)	Lázas neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 2,5%)		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 3,7%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 2%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 0,7%)	Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia (G3/4: 0,7%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 9,6%); Hányás (G3/4: 7,6%); Hasmenés (G3/4: 6,4%); Stomatitis (G3/4: 2%)	Székrekedés	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; Körömrendellenességek (súlyos: 0,7%); Bőrreakció (G3/4: 0,2%)		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia (súlyos: 0,5%)		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia (súlyos: 9,9%); Folyadékretenció (súlyos: 0,7%); Láz (G3/4: 1,2%)	A beadást követő helyi reakciók; Fájdalom	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		G3/4 emelkedett bilirubinszint a vérben (2,1%); G3/4 emelkedett 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 trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú TAXOTERE-terápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G4: 51,5%); Lázas 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; nasopharingitis; dyspnoe; köhögés; rhinorrhoea	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger; hasmenés; hányás; székrekedés; stomatitis; dyspepsia; hasi fájdalom	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia; erythema; kiütés; körömrendellenességek	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia; arthralgia; végtagfájdalom; csontfájdalom; hátfájás	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia; perifériás oedema; pyrexia; kimerültség; nyálkahártya gyulladás; fájdalom; influenzaszerű tünetek; mellkasi fájdalom; hidegrázás	Letargia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlygyarapodás	

Lehetséges mellékhatások emlőcarcinomában trasztuzumabbal kombinált 100 mg/m² dózisú TAXOTERE-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/m^2 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 emlőcarcinomában kapecitabinnal kombinált 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE-terápia esetén

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Oralis candidiasis (G3/4: <1%)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3/4: 63%); Anaemia (G3/4: 10%)	Thrombocytopenia (G3/4: 3%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 1%); Csökkent étvágy	Dehidráció (G3/4: 2%)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Ízérzés zavara (G3/4: <1%); Paresthesia (G3/4: <1%)	Szédülés; Fejfájás (G3/4: <1%); Perifériás neuropathia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Pharyngolaryngealis fájdalom (G3/4: 2%)	Dyspnoe (G3/4: 1%); Köhögés (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4: <1%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis (G3/4: 18%); Hasmenés (G3/4: 14%); Hányinger (G3/4: 6%); Hányás (G3/4: 4%); Székrekedés (G3/4: 1%); Hasi fájdalom (G3/4: 2%); Dyspepsia	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%); Körömelszíneződés (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/m^2 dózisú TAXOTERE-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%); Lázas neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3: 1,2%); 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 balkamra funkció (G3/4: 0,3%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspnoe (G3/4: 0,6%); Köhögés (G3/4: 0%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 2,4%); Hasmenés (G3/4: 1,2%); Stomatitis/pharingitis (G3/4: 0,9%); Hányás (G3/4: 1,2%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 6%); 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/m^2 dózisú TAXOTERE terápia esetén (STAMPEDE vizsgálat)

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (G3-4: 12%); Anaemia Lázas neutropenia (G3-4: 15%)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3-4: 1%)
Endokrin betegségek és tünetek		Diabetes (G3-4: 1%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Anorexia
Pszichiátriai kórképek	Insomnia (G3: 1%)	

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

[a] GETUG AFU15 vizsgálatból

A mellékhatások táblázatos összefoglalása emlőcarcinomában doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE 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%); Lázas neutropenia (G3/4: NA)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (G3/4: 0,6%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 1,5%)		

MedDRA – szervrendszerek	**Nagyon gyakori mellékhatások**	**Gyakori mellékhatások**	**Nem gyakori mellékhatások**
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%)		
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 ciklofoszfamiddal kombinált 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE adjuváns terápia nyirokcsomó-pozitív (TAX316) és nyirokcsomó-

negatív (GEICAM 9805) emlőcarcinomás betegeknél.

Idegrendszeri betegségek és tünetek
A TAX 316 vizsgálatban a perifériás szenzoros neuropathia a kezelés során jelentkezett és a követési periódusig fennmaradt a TAC-karon 84 betegnél (11,3%), és a FAC-karon 15 betegnél (2%). A követési periódus végén (átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 10 betegnél (1,3%) a FAC-karon pedig 2 betegnél (0,3%) észleltek perifériás szenzoros neuropathiát.
A GEICAM 9805 vizsgálatban a perifériás szenzoros neuropathia, mely a kezelés során jelentkezett a TAC-karon 10 betegnél (1,9%) és a FAC-karon 4 betegnél (0,8%) maradt fent a követési periódusig. A követési periódus végén (átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) a FAC-karon pedig 1 betegnél (0,2%) észleltek perifériás szenzoros neuropathiát.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek
A TAX 316 vizsgálatban a TAC-karon 26 betegnél (3,5%), míg a FAC-karon 17 betegnél (2,3 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség. Több mint 30 nappal a kezelési periódust követően mindkét karon egy kivételével minden betegnél pangásos szívelégtelenséget diagnosztizáltak. A TAC-karon 2 beteg, míg a FAC-karon 4 beteg halt meg szívelégtelenség miatt.
A GEICAM 9805 vizsgálatban a TAC-karon 3 betegnél (0,6%) és a FAC-karon is 3 betegnél (0,6 %) alakult ki pangásos szívelégtelenség a követési időszak alatt. A követési periódus végén (tényleges követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon egy betegnél sem állt fenn pangásos szívelégtelenség és egy beteg meghalt dilatatív cardiomyopathia miatt a TAC-karon, illetve a FAC-karon 1 betegnél (0,2%) észeltek 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 amenorrheát, 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. Amenorrheát a követési periódus végén (átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 744 betegből 121 betegnél (16,3%) a FAC-karon pedig 86 betegnél (11,7%) észleltek.
A GEICAM 9805 vizsgálatban amenorrheát, mely a kemoterápia során jelentkezett és a követési periódusig perzisztált a TAC-karon 18 betegnél (3,4%) és a FAC-karon 5 betegnél (17,0%) jelentettek.Amenorrhea a követési időszak végén (átlagos követési idő 10 év és 5 hónap) a TAC-karon 7 betegnél (1,3%), a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,8%) volt megfigyelhető.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók
A TAX 316 vizsgálatban perifériás oedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig fennmaradt, a TAC-karon 744 betegből 119–nél (16,0%), míg a FAC-karon 736 betegből 23-nál (3,1%) jelentettek. Perifériás oedemát a követési periódus végén (tényleges átlagos átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 19 betegnél (2,6%) a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,5%) észleltek.
A TAX 316 vizsgálatban lymphoedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a kemoterápia befejezése utáni követési periódusig fennmaradt, a TAC-karon 744 betegből 11–nél (1,5%), és a FAC-karon 736 betegből 1-nél (0,1%) jelentettek. Lymphoedemat a követési periódus végén (tényleges átlagos átlagos követési idő 8 év) a TAC-karon 6 betegnél (0,8%) a FAC-karon pedig 1 betegnél (0,1%)

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

A GEICAM 9805 vizsgálatban perifériás oedemát, mely a kezelés alatt kezdődött és a követési periódusig perzisztált, a TAC-karon 4 betegnél (0,8%), míg a FAC-karon 2 betegnél (0,4%) jelentettek. Perifériás oedemát a követési periódus végén (tényleges átlagos átlagos követési idő 10 év 5 hónap) a TAC-karon egy betegnél sem észleltek, míg a FAC karon 1 betegnél (0,1%) volt megfigyelhető.
Lymphoedema, mely a kezelés alatt kezdődött a TAC-karon 5 betegnél (0,9%) és a FAC-karon 2 betegnél (0,4%) perzisztált a követési periódusig. Lymphoedemát a követési periódus végén a TAC -karon 4 betegnél (0,8%) a FAC karon pedig 1 betegnél (0,1%) észleltek.
Astheniát, mely a kezelés alatt kezdődött és a a követési időszakig perzisztált a TAC-karon 12 betegnél (2,3%), a FAC-karon pedig 4 betegnél (0,8%) figyeltek meg. Asthenia a követési periódus végén a TAC-karon 2 betegnél (0,4%), a FAC-karon pedig 2 betegnél (0,4%) volt megfigyelhető.

Akut leukaemia / Myelodysplasiás szindróma
A TAX 316 vizsgálatban a 10 éves követési periódust követően 744 TAC betegből 3-nál (0,4%), míg 736 FAC betegből 1-nél (0,1%) jelentettek akut leukaemiát. A TAC-karon 1 beteg (0,1%) és a FAC-karon is 1 beteg (0,1%) halt meg akut myelod leukémia következtésben a követési periódus alatt (átlagos követési idő 8 év). Myelodysplasia-szindrómát 744 TAC betegből 2 esetben (0,3%), míg 736 FAC betegből 1 esetben (0,2%) 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 C-CSF profilaxissal és anélkül (GEICAM 9805)

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása gyomor adenocarcinomában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE-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%); Lázas neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (G3/4: 1,7%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 8,7%)	Szédülés (G3/4: 2,3%); perifériás motoros neuropathia (G3/4: 1,3%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Fokozott könnyezés (G3/4: 0%)
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Halláskárosodás (G3/4: 0%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Arrhythmia (G3/4: 1,0%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés (G3/4: 19,7%); Hányinger (G3/4: 16%); Stomatitis (G3/4: 23,7%); Hányás (G3/4: 14,3%)	Székrekedés (G3/4: 1%); Emésztőrendszeri fájdalom (G3/4: 1%); Oesophagitis/dysphagia/odynophagia (G3/4: 0,7%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4%);	Bőrkiütés viszketéssel (G3/4: 0,7%); Körömrendellenességek (G3/4: 0,7%); Hámlás (G3/4: 0%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 19%); Láz (G3/4: 2,3%); Folyadékretenció (súlyos/életveszélyes 1%)	

Lehetséges mellékhatások gyomor adenocarcinomában ciszplatinnal és 5-fluorouracillal kombinált, 75 mg/m^2 dózisú TAXOTERE-terápia esetén

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek
Lázas 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). Lázas 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/m^2-es dózisú TAXOTERE-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%);	Lázas 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%)	

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások
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		
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%); Lázas neutropenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia/parosmia (G3/4: 0,4%); Perifériás szenzoros neuropathia (G3/4: 1,2%)	Szédülés (G3/4: 2,0%); Perifériás motoros neuropathia (G3/4: 0,4%)	
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

MedDRA – szervrendszerek	Nagyon gyakori mellékhatások	Gyakori mellékhatások	Nem gyakori mellékhatások<1%-ában fellép
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger (G3/4: 13,9%); Stomatitis (G3/4: 20,7%); Hányás (G3/4: 8,4%); Hasmenés (G3/4: 6,8%); Oesophagitis/dysphagia/odynophagia (G3/4: 12,0%); Székrekedés (G3/4: 0,4%)	Dyspepsia (G3/4: 0,8%); Gastrointestinalis fájdalom (G3/4: 1,2%); Gastrointestinalis vérzés (G3/4: 0,4%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (G3/4: 4,0%); Viszkető bőrkiütés	Száraz bőr; Hámlás	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia (G3/4: 0,4%)	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Letargia (G3/4: 4,0%); Láz (G3/4: 3,6%); Folyadékretenció (G3/4: 1,2%); Oedema (G3/4: 1,2%)		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlycsökkenés		Súlygyarapodás

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

Jóindulatú, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)
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, emlőkarcinomában 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 reverzíbilisek voltak.
Ritkán jelentettek fokozott könnyezést conjunctivitisszel együtt vagy anélkül, valamint fokozott könnyezéssel járó könnycsatorna elzáródást. Docetaxellel kezelt betegeknél cystoid macula oedema (CMO) eseteit jelentették.

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei
Beszámoltak ototoxicitás, hallászavar és/vagy halláscsökkenés ritka eseteiről.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek
Myocardialis infarctus ritka eseteit jelentették.
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, interstíciális 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 perforatiót is, következtében jelentkező dehydratio ritka előfordulását jelentették. Ileus és bélelzáródás ritka eseteit jelentették.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek
A májgyulladás nagyon ritka eseteit jelentették, melyek néha halálos kimenetelűek voltak, kiváltképp a már előzetesen fennálló májbetegségben szenvedő betegeknél.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
Lupus erythematosus bőr manifesztációja, hólyagos bőrkiütések, mint erythema multiforme, és bőrt érintő súlyos mellékhatások, köztük Stevens-Johnson-szindróma (SJS), toxikus epidermális nekrolízis (TEN), és akut generalizált exantematózus pusztulózis (AGEP), fordultak elő docetaxel alkalmazása során.
Docetaxel-kezelés során beszámoltak scleroderma-szerű elváltozásokról is, melyeket általában perifériás lymphoedema előz meg. 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 postirradiatiós elváltozás.
Az injekció beadási helyén az ún. „recall-jelenséget” (a docetaxel más helyen történő beadását követő, korábbi extravazáció helyén fellépő bőrreakció ismétlődését) figyelték meg a korábbi extravazáció helyén (gyakorisága nem ismert).
A folyadékretenciót nem kísérték akut oliguriás vagy hypotoniás epizódok. Dehydratiót, illetve pulmonális ödémát ritkán jelentettek.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

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

A csont és izomrendszer betegségei és tünetei
Myositist jelentettek a docetaxel-kezelés során (gyakoriság nem ismert).

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

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Emlőcarcinoma

TAXOTERE 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) ≥80% esetén 18-70 év közötti betegeknél. A pozitív nyirokcsomók száma (1-3, 4+) alapján történő besorolást követően 1491 beteget randomiztak. Az egyik csoport 50 mg/m^2 doxorubicin és 500 mg/m^2 ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m^2 docetaxelt (TAC csoport), míg a másik csoport 50 mg/m^2 doxorubicin adását követően 500 mg/m^2 fluorouracilt és 500 mg/m^2 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 (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy infekció) lépett fel. A TAC vizsgálati csoportba került betegek antibiotikum profilaxisként napi kétszer 500 mg ciprofloxacint kaptak szájon át, 10 napon át minden ciklus 5. napjától kezdődően vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A kemoterápia utolsó ciklusát követően az ösztrogén és/vagy progeszteron receptor-pozitív betegek mindkét vizsgálati csoportban napi 20 mg tamoxifént kaptak 5 éven keresztül. A TAC-kezelésben részesülő betegek 69%-ánál, ill. a FAC-kezelést kapók 72%-ánál a helyi irányelveknek megfelelően adjuváns sugárkezelést írtak elő a részvevő intézményekben.
Két interim és egy végső elemzést végeztek. Az első interim elemzést 3 évvel azutánra tervezték, hogy a betegek fele beválasztása került. A második interim elemzést 400 DFS esemény regisztrálása után végezték, mely 55 hónapos követésnek felel meg. A végső elemzésre azután került sor, miután minden beteg elérte a 10 éves követési periódust (kivéve akiknél DFS eseményt jelentettek vagy idő előtt elvesztek az utánkövetési időszak során). Az elsődleges hatásossági végpont a betegségmentes túlélés (DFS), míg a másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt.

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

Összfoglalva, 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:

		Betegségmentes túlélés			**Teljes túlélés**		
Beteg alcsoportok	**Betegek száma**	**Relatív hazárd***	**95%-os CI**	**p =**	**Relatív hazárd***	**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 hazárd 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 TAXOTERE adjuváns

alkalmazását operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomában olyan betegek esetén, akik alkalmasak a kemoterápiára. Ezerhatvan, olyan beteget randomizáltak 50 mg/m^2 doxorubicin és 500 mg/m^2 ciklofoszfamid adását követően egy órával 75 mg/m^2 TAXOTERE (539 beteg a TAC-karon) vagy 50 mg/m^2 doxorubicin adását követően 500 mg/m^2 fluorouracil és 500 mg/m^2 ciklofoszfamid (521 beteg a FAC-karon) adjuváns terápiájaként történő adására, akik operábilis, nyirokcsomó-negatív emlőcarcinomában szenvednek, és akiknél az 1998-as St. Gallen kritériumok szerint (tumor méret > 2 cm és/vagy negatív ER és PR és/vagy magas szövettani/nuclear grade (grade 2-3) és/vagy <35 év) magas a relapszus kockázata. Mindkét kezelés háromhetente egy alkalommal történt, 6 cikluson keresztül. A TAXOTERE 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 hazárd = 0,68, 95%-os CI (0,49-0,93), p = 0,01). A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél 16,5%-kal csökkent a relapszus kockázata a FAC-kezelésben részesülőkhöz képest (relativ hazard = 0,84, 95%-os CI (0,65-1,08), p = 0,1646). A DFS adatok statisztikailag nem voltak szignifikánsak, de a tendencia még mindig a TAC-kezelés javára volt pozitív.

A medián követési periódus 77. hónapjában a teljes túlélés szignifikánsan magasabb volt a TAC-karon, a halálozási kockázatnak a FAC-karon észlelthez viszonyított 24%-os csökkenésével (relatív hazárd = 0,76; 95%-os CI (0,46-1,26), p = 0,29). Mindazonáltal a teljes túlélés eloszlása nem különbözött szignifikánsan a két csoportban. A 10 év és 5 hónapos medián követési periódus idején a TAC-kezelésben részesülő betegeknél a halálozás kockázatának csökkenése 9%-os volt a FAC-kezelésben részesülő betegekéhez képest (relativ 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 hazárd*	95%-os CI
Összesen	539	0,68	0,49-0,93
Életkor szerinti 1-es kategória			
<50 év	260	0,67	0,43-1,05
≥50 év	279	0,67	0,43-1,05
Életkor szerinti 2-es kategória			
<35 év	42	0,31	0,11-0,89
≥35 év	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreceptor státusz			
Negatív	195	0,7	0,45-1,1
Pozitív	344	0,62	0,4-0,97
Tumor mérete			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Szövettani grade			
Grade 1 (ide tartozik a meg nem határozott grade is)	64	0,79	0,24-2,6
Grade 2	216	0,77	0,46-1,3
Grade 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopauza státusza			
Premenopauza	285	0,64	0,40-1
Postmenopauza	254	0,72	0,47-1,12

*az 1-nél kisebb relatív hazárd (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 hazárd (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 = progeszteron-receptor
[a]ER/PR-negatív vagy Grade 3 vagy >5 cm-es tumorméret

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

faktorral.

TAXOTERE monoterápia

Két randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatban 326, alkilálószerre nem reagáló, illetve 392, antraciklinre nem reagáló, metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő beteget vizsgáltak, akik az ajánlott, 100 mg/m^2 docetaxelt kapták három hetente egyszer.

Az alkilálószerre nem reagáló betegeknél a docetaxelt doxorubicinnal hasonlították össze (75 mg/m^2 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 doxorubucinnal kezeltek közül 15 beteg (9%) szakította meg a kezelést kardiális toxicitás miatt (három esetben fatális pangásos szívelégtelenség következett be).

Antraciklinre nem reagáló betegeknél a docetaxelt mitomicin-C és vinblasztin kombinációjával hasonlították össze (12 mg/m^2 hat hetente és 6 mg/m^2 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/m^2 adagban és egyórás infúzióban alkalmazva, a másik csoport paklitaxel-kezelést kapott 175 mg/m^2 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 meghosszabította 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%).

TAXOTERE doxorubicinnal kombinációban

Egy nagy, randomizált, III. fázisú vizsgálatot végeztek 429, korábban nem kezelt, metasztatizáló betegségben szenvedő betegnél, akiknél a doxorubicint (50 mg/m^2) docetaxellel (75 mg/m^2) (AT-kar), illetve a doxorubicint (60 mg/m^2) ciklofoszfamiddal (600 mg/m^2) (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. Másrészről, az AC-karon a súlyos anaemia incidenciája nagyobb volt (15,8% vs. 8,5%), mint az AT-karon, és a súlyos kardiális toxicitás incidenciája is nagyobb volt: pangásos szívelégtelenség (3,8% vs. 2,8%), bal kamra ejekciós frakció (LVEF) 20%-nál nagyobb abszolút csökkenése (13,1% vs. 6,1%), LVEF 30%-nál nagyobb abszolút csökkenése (6,2% vs. 1,1%). Toxikus haláleset az AT-karon egy betegnél (pangásos szívelégtelenség),

az AC-karon 4 betegnél történt (1 betegnél szeptikus sokk miatt, 3 betegnél pangásos szívelégtelenség miatt).
Az European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) kérdőív segítségével vizsgált életminőség mindkét karban összehasonlítható és stabil volt a kezelés alatt és az utánkövetés során is.

TAXOTERE 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/m^2) 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 fluorescensz *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
[1]teljes analízis csoport (intent-to-treat,kezelendő)
[2] A túlélés becsült medián ideje

TAXOTERE kapecitabinnal kombinációban

Egy multicentrikus, randomizált, kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálat adatai támasztják alá a docetaxel kapecitabinnal történő kombinált alkalmazását lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinoma kezelésében előzetes citotoxikus kemoterápia – például antraciklint tartalmazó – sikertelenségét követően. Ebben a vizsgálatban 255 beteget randomizáltak a docetaxellel (75 mg/m^2 egyórás infúzióban három hetente) és kapecitabinnal (1250 mg/m^2 naponta kétszer két hétig, amit egyhetes nyugalmi periódus követ), illetve 256 beteget a csak docetaxellel kezelt csoportba (100 mg/m^2 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 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 betegeknél a progresszióig eltelt idő (12,3 hét vs.

7 hét) és a teljes túlélés jelentősen hosszabb volt a 75 mg/m^2 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/m^2 dózisban adott docetaxel esetén kevesebb volt a morfin használat ($p < 0,01$), a nem opioid analgetikumok használata ($p < 0,01$), az egyéb, a betegséggel összefüggő gyógyszerhasználat ($p = 0,06$), valamint a sugárterápia ($p < 0,01$).
Az általános válaszarány 6,8% volt az értékelhető betegeknél, a válasz átlagos időtartama 26,1 hét volt.

TAXOTERE platina származékokkal kombinációban előzetes kemoterápiában nem részesült betegeknél

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

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 hazárd: 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 hazárd: 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 Karnosfky-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.

Prosztatacarcinoma

Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma

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

- docetaxel 75 mg/m^2 háromhetente, 10 alkalommal
- docetaxel 30 mg/m^2 6 hetes ciklusban, az első 5 héten át heti egyszer alkalmazva, 5 alkalommal
- mitoxantron 12 mg/m^2 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 végponjait 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 hazárd	*0,761*	*0,912*	*--*
95%-os CI	*(0,619-0,936)*	*(0,747-1,113)*	*--*
*p-érték†**	*0,0094*	*0,3624*	*--*
Betegek száma	*291*	*282*	*300*
*PSA** válasz arány (%)*	*45,4*	*47,9*	*31,7*
95%-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: Prosztata 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 metasztatikus, 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/m^2 docetacel, 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 porsztatarákban szenvedő betegeknél, a medián teljes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a docetaxel kezelési csoportban, mint a szokásos kezelést önagában 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 prosztatacarcinomában szenvedő betegeknél, a docetaxel-karon megfigyelt hatássossági 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) ***95%-os CI***	62 51-73	43 40-48
Korrigált relatív hazárd 95%-os CI p-érték[a]	0,76 (0,62-0,92) 0,005	
Recidívamentes túlélés (Failure-Free survival) [b]		
Medián (hónap) 95%-os CI	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Korrigált relatív hazárd 95%-os CI p-érték[a]	0,66 (0,57-0,76) < 0,001	

[a]A 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

[b]Recidívamentes 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; csontrendszert érintő esemény; vagy prosztatacarcinoma okozta halál.

CHAARTED vizsgálat

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

- ADT + 75mg/m^2 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 túlésést jeletett a docetaxellel kombinációbal 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 hatássossága 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 hazárd	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 hazárd	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 prosztatcarcinoma jelentkezéséig eltelt idő[b]		
Medián (hónap)	20,2	11,7
95%-os CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Korrigált relatív hazárd	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 hazárd	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 adenocarcinomában – beleértve a

gastroesophagealis junkció adenocarcinomáját – 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/m^2 az első napon) és 5-fluorouracillal (F) (750 mg/m^2 naponta 5 napig) kombinált docetaxellel (T) (75 mg/m^2 az első napon) történt, vagy ciszplatinnal 100 mg/m^2 az első napon) és 5-fluorouracillal (1000 mg/m^2 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 kockázatcsökkenése 32,1% volt és összefüggött egy szignifikánsan hosszabb progresszióig eltelt idővel (p = 0,0201), a TCF-kar javára. A teljes túlélés, a mortalitás kockázatának 22,7%-os csökkenésével együtt szintén szignifikánsan hosszabb volt (p = 0,0201), a TCF-kar javára. A hatásossági eredményeket a következő táblázatban foglalták össze.

A docetaxel hatásossága gyomor adenocarcinomában 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 hazárd (95%-os CI) *p-érték	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
A túlélés medián ideje (hónap) (95%-os CI) 2 éves becsült érték (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Relatív hazárd (95%-os CI) *p-érték	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Összesített válaszarány (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-érték	0,0106	
Betegség progressziója mint a legjobb Összesített Válasz (%)	16,7	25,9

*Nem rétegzett log rang-próba

A kor, nem és 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/m^2 docetaxel (T), majd 75 mg/m^2 ciszplatin (P), végül 750 mg/m^2 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 ≥ 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/m^2 ciszplatint (P) és 1000 mg/m^2 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 ≥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/hiperfrakcionált sugárkezeléssel (naponta kétszer, a besugárzások között 6 óra szünettel, öt napon keresztül) végezték. A gyorsított séma esetén 70 Gy, a hiperfrakcionált kezelés esetén 74 Gy volt az ajánlott teljes sugárdózis. A TPF-karon szereplő betegek 10 napon keresztül napi kétszer, szájon át alkalmazott 500 mg ciprofloxacin antibiotikum profilaxisban részesültek, melyet minden egyes ciklus 5. napján kezdtek el vagy ezzel egyenértékű kezelést kaptak. A vizsgálat elsődleges végpontjaként a progressziómentes túlélés (PFS) szignifikánsan hosszabb volt a TPF-karon kezelt betegek esetén a PF-karral összehasonlítva, p = 0,0042 (medián PFS: 11,4 vs 8,3 hónap) 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 hazárd (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 hazárd (95%-os CI) **p-érték	0,72 (0,56-0,93) 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 hazárd (95%-os CI) **p-érték	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Egynél kisebb relatív hazárd 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, melynek a fej- és nyak alskáláját 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 lévőknél.
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 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 hazárd (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 kockázatcsökkenést 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 hazárd: (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 hazárd: (95%-os CI) **p-érték	0,71 (0,56 – 0,90) 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 hazárd 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 TAXOTERE vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőcarcinoma, nem kissejtes tüdőcarcinoma, prosztatacarcinoma, gyomorcarcinoma továbbá feji és nyaki carcinoma esetén, kivéve a II-es és III-as típusú kevéssé 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/m^2-es adagolás mellett határozták meg. A docetaxel kinetikai profilja dózistól független, és a három eloszlási teres farmakokinetikai modellnek felel meg, az alfa fázisra 4 perces, a béta fázisra 36 perces, a gamma (terminális) fázisra pedig 11,1 és 17,5 óra közötti felezési idővel, 24 órán belüli mintavétel esetében. Egy további vizsgálatban, amelyben a docetaxel farmakokinetikáját értékelték a betegeknél, hasonló (75–100 mg/m^2) dózisok, de hosszabb (22 napos) időintervallum esetén, hosszabb, 91–120 óra közötti, átlagos terminális eliminációs felezési időt találtak. A késői szakasz részben annak tulajdonítható, hogy a docetaxel viszonylag lassan áramlik ki a perifériás eloszlási térből.

Eloszlás

A 100 mg/m^2-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/m^2, 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 ^{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 radiaoaktív 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 paramétekerek 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 ≥ 1,5× 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_{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 genotoxikusnak bizonyult, aneugén mechanizmuson keresztül. Az Ames-tesztben vagy a CHO/HGPRT génmutációs assay-ben viszont nem váltott ki mutagén hatást. Ezek az eredmények összhangban állnak a docetaxel farmakológiai aktivitásával.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Poliszorbát 80
Vízmentes etanol
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 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 TAXOTERE daganatellenes szer, ezért a többi potenciálisan toxikus vegyülethez hasonlóan a TAXOTERE oldat kezelése és elkészítése során óvatosságra van szükség. Kesztyű használata javasolt.

Amennyiben a TAXOTERE koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a TAXOTERE 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 (Taxotere 160 mg/8 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).

A TAXOTERE 160 mg/8 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot NEM szükséges oldószerrel előzetesen feloldani, a készítmény készen áll az infúzióhoz történő direkt hozzáadásra.

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

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

A „TAXOTERE 160 mg/8 ml”-tartalmazó injekciós üvegben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.

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

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

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

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

Mint minden parenterális készítményt, a TAXOTERE 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

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/95/002/005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1995. november 27.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. január 24.

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. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Németország

Sanofi-aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Magyarország

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update 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. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező 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.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON, ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
DOBOZ/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz

docetaxel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz
20 mg docetaxel 0,5 ml poliszorbát 80-ban (40 mg/ml)
Töltet térfogat: 24,4 mg/0,61 ml
1 injekciós üveg oldószer TAXOTERE-hez
13 m/m% 95%-os etanol, injekcióhoz való vízben
Töltet térfogat: 1,98 ml

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

TAXOTERE injekciós üveg: poliszorbát 80, citromsav.
Oldószeres injekciós üveg: 95%-os etanol (további információkért lásd a betegtájékoztatót), injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Minden TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz buborékcsomagolás
- 1 db egyadagos koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget és
- 1 db egyadagos oldószeres injekciós üveget tartalmaz

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

FIGYELMEZTETÉS: A hígítást az oldószeres injekciós üveg teljes tartalmával kell elvégezni. Lásd a mellékelt elkészítési útmutatót.

Intravénás alkalmazás

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

CITOTOXIKUS

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

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

2°C felett, de legfeljebb 25°C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/95/002/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem releváns.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem releváns.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
KONCENTRÁTUM és OLDÓSZER/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz
docetaxel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

TAXOTERE KONCENTRÁTUM

OLDÓSZER TAXOTERE-hez

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK
INJEKCIÓS ÜVEG /TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

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

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
docetaxel
intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml (Töltet térfogat: 0,61 ml)

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
INJEKCIÓS ÜVEG /OLDÓSZER TAXOTERE 20mg/0,5 ml -hez

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

Oldószer TAXOTERE 20 mg/0,5 ml -hez

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

13 m/m% 95%-os etanol, injekcióhoz való vízben (további információkért lásd a betegtájékoztatót).
1,5 ml (Töltet térfogat: 1,98 ml)

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ/TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz

docetaxel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz
80 mg docetaxel 2 ml poliszorbát 80-ban (40 mg/ml)
Töltet térfogat: 94,4 mg/2,36 ml
1 injekciós üveg oldószer TAXOTERE-hez
13 m/m% 95%-os etanol, injekcióhoz való vízben
Töltet térfogat: 7,33 ml

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

TAXOTERE injekciós üveg: poliszorbát 80, citromsav.
Oldószeres injekciós üveg: 95%-os etanol (további információkért lásd a betegtájékoztatót), injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Minden TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz buborékcsomagolás
- 1 db egyadagos koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget és
- 1 db egyadagos TAXOTERE oldószeres injekciós üveget tartalmaz

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

FIGYELMEZTETÉS: A hígítást az oldószeres injekciós üveg teljes tartalmával kell elvégezni. Lásd a mellékelt elkészítési útmutatót.

Intravénás alkalmazás

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

CITOTOXIKUS

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

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

2°C felett, de legfeljebb 25°C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/95/002/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem releváns.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem releváns.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
KONCENTRÁTUM és OLDÓSZER TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz

docetaxel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

TAXOTERE KONCENTRÁTUM

OLDÓSZER TAXOTERE-hez,

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK
INJEKCIÓS ÜVEG /TAXOTERE 80 mg/2 ml

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

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

docetaxel
intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 ml (Töltet térfogat: 2,36 ml)

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK
INJEKCIÓS ÜVEG/ OLDÓSZER TAXOTERE 80mg/2 ml -hez

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

Oldószer TAXOTERE 80 mg/2 ml -hez

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

13 m/m% 95%-os etanol, injekcióhoz való vízben (további információkért lásd a betegtájékoztatót).
6 ml (Töltet térfogat: 7,33 ml)

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
DOBOZ/TAXOTERE 20 mg/1 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE

TAXOTERE 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.

Alkalmazás 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

CITOTOXIKUS
A kezelés csak a citoxikus 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

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/95/002/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem releváns.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem releváns.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK
INJEKCIÓS ÜVEG /TAXOTERE 20 mg/1 ml

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

TAXOTERE 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 TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Vízmentes etanolt tartalmaz (lásd a betegtájékoztatót)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
DOBOZ/TAXOTERE 80 mg/4ml

1. A GYÓGYSZER NEVE

TAXOTERE 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.

Alkalmazás 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 citoxikus 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

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/95/002/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem releváns.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem releváns.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK
INJEKCIÓS ÜVEG /TAXOTERE 80 mg/4 ml

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

TAXOTERE 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 TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Vízmentes etanolt tartalmaz (lásd a betegtájékoztatót)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
DOBOZ/TAXOTERE 160 mg/8 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE

TAXOTERE 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.

Alkalmazás 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

CITOTOXIKUS
A kezelés csak a citoxikus 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

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/95/002/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem releváns.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem releváns.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK
INJEKCIÓS ÜVEG /TAXOTERE 160 mg/8 ml

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

TAXOTERE 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 TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Vízmentes etanolt tartalmaz (lásd a betegtájékoztatót)

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrátum és oldószer 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 Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

A TAXOTERE infúziót kezelőorvosa a rosszindulatú emlődaganat, a tüdődaganat bizonyos formájának (nem kissejtes tüdőrák), prosztata- gyomor- vagy fej- és nyaki daganat kezelésére rendelte Önnek.
- Az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére a TAXOTERE önmagában vagy doxorubicinnal, trasztuzumabbal, illetve kapecitabinnal együtt alkalmazható.
- Nyirokcsomó érintettséggel járó vagy nyirokcsomó érintettség nélküli korai emlődaganat kezelésére a TAXOTERE doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- A tüdődaganat kezelésére a TAXOTERE önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztatadaganat kezelésére a TAXOTERE prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.
- Áttétet képező gyomordaganat kezelésére, a TAXOTERE ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.
- Fej- és nyaki daganat kezelésére, a TAXOTERE ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.

2. Tudnivalók a TAXOTERE alkalmazása előtt

Ön nem kaphat TAXOTERE-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a docetaxelre vagy a gyógyszer (6. pontben felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha a fehérvérsejt száma túl alacsony.
- ha súlyos májbetegségben szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
Minden TAXOTERE-kezelés előtt vérvizsgálatokat fognak Önnél végezni, hogy ellenőrizzék, a TAXOTERE-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 TAXOTERE infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazont) kell szednie a TAXOTERE 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 TAXOTERE-rel kapcsolatban:
- SJS/TEN tüntetei 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 TAXOTERE-kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnek veseproblémái vannak vagy a vérében magas a húgysav szintje.

A TAXOTERE alkoholt tartalmaz. Beszélje meg kezelőorvosával, ha Ön alkoholfüggőségben, epilepsziában vagy májbetegségben szenved. Lásd még „A TAXOTERE etanolt (alkohol) tartalmaz” pontot alább.

Egyéb gyógyszerek és a TAXOTERE

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 TAXOTERE 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 TAXOTERE NEM adható, ha Ön terhes, kivéve ha kezelőorvosa szerint egyértelműen indokolt.

Nem szabad teherbe esnie a gyógyszeres kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 2 hónapig. Hatékony fogamzásgátláló módszert kell alkalmaznia a kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 2 hónapig, mivel a TAXOTERE káros lehet a születendő gyermekre. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A TAXOTERE-kezelés ideje alatt nem szabad szoptatnia.

Ha Ön férfi és TAXOTERE-kezelésben részesül, nem szabad a kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 4 hónapig gyermeket nemzenie, és hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Javasolt tanácsot kérnie a kezelés előtt a spermiumok konzerválását illetően, mivel a docetaxel megváltoztathatja a férfi nemzőképességet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítményben található alkohol mennyisége 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 TAXOTERE etanolt (alkohol) tartalmaz.

Ez a készítmény 13 m/m%, 95 V/V%-os etanolt (alkohol), azaz 252 mg 95 V/V%-os etanolt tartalmaz oldószeres injekciós üvegenként, ami 6 ml sörrel vagy 2,6 ml borral megegyező adag.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.
Alkalmazása megfontoland, 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 TAXOTERE-t?

A TAXOTERE-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.

Szokásos adagolás

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

Az alkalmazás módja

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

Az alkalmazás gyakorisága

Általában háromhetente egyszer fog infúziót kapni.

Orvosa a vérvizsgálatai eredményétől, az Ön általános állapotától, illetve a TAXOTERE-kezelésre adott választól függően megváltoztathatja az adagot vagy az infúziók gyakoriságát. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenés, a szájnyálkahártya kisebesedése, 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 TAXOTERE-re 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 TAXOTERE-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 TAXOTERE 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 lekukémia 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)
- interstíciális tüdőbetegség (a tüdő köhögést és légzési nehezítettséget okozó gyulladása. A tüdőgyulladás akkor is kialakulhat, amikor a docetaxel-kezelést sugárterápiával együtt alkalmazzák);
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzéses 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 nyilánul 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, dagantos 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.)
- tumorlízis-szindróma, egy súlyos betegség, amit vérvizsgálati eredmények, mint például emelkedett húgysav-, kálium- és foszforszint, és csökkent kalciumszint, alapján diagnosztizálnak, és a következő tünetekkel jár: görcsrohamok, veseelégtelenség (csökkent mennyiségű vagy sötétebb vizelet) és szívritmuszavarok. Ha ilyet észlel, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.
- az izmok gyulladása (miozitisz – meleg, vörös, duzzadt izmok – ami izomfájdalommal és gyengeséggel jár).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a TAXOTERE-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

2°C felett, de legfeljebb 25°C -on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a TAXOTERE koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg?
- A készítmény hatóanyaga a docetaxel (trihidrát formájában). 40 mg vízmentes docetaxelt tartalmaz milliliterenként. Egy injekciós üveg 20 mg/0,5 ml docetaxelt tartalmaz.
- Egyéb összetevő: poliszorbát 80, citromsav.

Mit tartalmaz az oldószeres injekciós üveg?
13 m/m % 95%-os etanol (lásd 2. pont), injekcióhoz való vízben.

Milyen a TAXOTERE külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz egy tiszta, viszkózus, sárga vagy sárgásbarna oldat.
Minden buborékcsomagolás

- 1 db egyadagos koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget és
- 1 db egyadagos oldószeres injekciós üveget tartalmaz

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

A gyártók

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Németország

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

België/Belgique/ /Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ.: +30 210 900 16 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom(Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

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 TAXOTERE 20 MG/0,5 ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ ÉS TAXOTERE OLDÓSZERHEZ

Olvassa el az Útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a TAXOTERE premix oldatot vagy a TAXOTERE infúziós oldatot!

1. GYÓGYSZERFORMA

A TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz tiszta, viszkózus, sárga vagy sárgásbarna oldat, amely 40 mg/ml docetaxelt (vízmentes) tartalmaz, poliszorbát 80-ban és citromsavban oldva. A TAXOTERE-hez tartozó oldószer 13 m/m%, 95%-os etanol injekcióhoz való vízben.

2. CSOMAGOLÁS

A TAXOTERE csomagolási egysége: egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg.

Minden buborékcsomagolás egy TAXOTERE injekciós üveget (20 mg/0,5 ml) és egy hozzá tartozó oldószeres injekciós üveget tartalmaz.

A TAXOTERE injekciós üveg 2°C és 25°C között, fénytől védve tartandó.
A dobozon, buborékcsomagoláson és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő után nem alkalmazható a TAXOTERE.

2.1 TAXOTERE 20 mg/0,5 ml injekciós üveg

- A TAXOTERE 20 mg/0,5 ml injekciós üveg egy 7 ml-es, átlátszó injekciós üveg zöld lepattintható kupakkal ellátva.

- A TAXOTERE 20 mg/0,5 ml injekciós üveg 40 mg/ml-es koncentrációjú docetaxel oldatot tartalmaz poliszorbát 80-ban.

- Egy TAXOTERE 20 mg/0,5 ml injekciós üveg 0,5 ml 40 mg/ml koncentrációjú docetaxel oldatot tartalmaz poliszorbát 80-ban (töltet térfogat: 24,4 mg/0,61 ml). Ezt a töltet térfogatot a TAXOTERE fejlesztése során határozták meg annak a folyadékveszteségnek a kompenzálására, amely a premix elkészítése során (lásd 4 pont) a habzás, az üveg falára történő feltapadás és a „holt térfogat” miatt következik be. Ez a töltetrámérés biztosítja, hogy a TAXOTERE injekciós üveghez járó oldószer teljes mennyiségével történő hígítás után, minimálisan kinyerhető 2 ml 10 mg/ml docetaxel tartalmú premix oldatot kapjunk, ami megfelel a feltüntetett 20 mg/ 0,5 ml injekciós üveg mennyiségnek.

2.2 Oldószer a TAXOTERE 20 mg/0,5 ml injekciós üveghez

- A TAXOTERE 20 mg/0,5 ml injekciós üveghez tartozó oldószeres injekciós üveg egy 7 ml-es, átlátszó injekciós üveg, átlátszó lepattintható kupakkal ellátva.

- A TAXOTERE oldószere 13 m/m%, 95%-os etanol injekcióhoz való vízben.

- A TAXOTERE 20 mg/0,5 ml injekciós üveghez tartozó oldószeres injekciós üveg 1,98 ml-t tartalmaz. Ezt a térfogatot a TAXOTERE 20 mg/0,5 ml injekciós üveg töltőtérfogatának alapján határozták meg. Az oldószeres injekciós üveg teljes tartalmát a TAXOTERE 20 mg/0,5 ml injekciós üvegének tartalmához adva 10 mg/ml docetaxelt tartalmazó premix oldatot kapunk.

3. AJÁNLÁSOK A BIZTONSÁGOS KEZELÉSHEZ

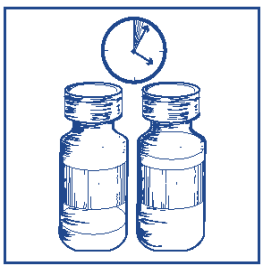
A TAXOTERE citosztatikum, ezért, mint más, potenciálisan toxikus vegyület esetében is, kezelésekor és a TAXOTERE oldatok elkészítésekor óvatosság szükséges. Ajánlatos a védőkesztyű használata.

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

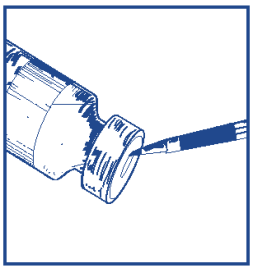
4. ELŐKÉSZÍTÉS INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁSHOZ

4.1 A TAXOTERE premix oldat (10 mg docetaxel/ml) elkészítése

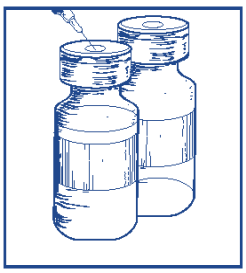
4.1.1 Hűtőszekrényben történő tárolás esetén vegye ki a szükséges számú TAXOTERE dobozt és 5 percig hagyja állni szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on).



4.1.2 Egy tűvel ellátott fecskendő segítségével aszeptikus körülmények között szívja ki a TAXOTERE-hez tartozó oldószeres injekciós üveg teljes tartalmát.

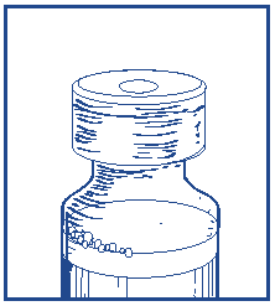


4.1.3 Injektálja a fecskendő teljes tartalmát a megfelelő TAXOTERE injekciós üvegbe.



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

4.1.5 Hagyja állni a premixet tartalmazó injekciós üveget 5 percig szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on), majd győződjön meg arról, hogy az oldat homogén és tiszta (az oldat habzása 5 perc elteltével is normális a poliszorbát 80 jelenléte miatt).

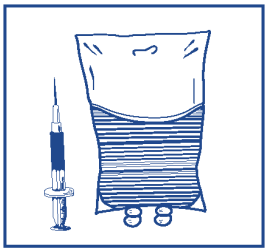


A premix oldat 10 mg/ml docetaxelt tartalmaz és az oldatot azonnal fel kell használni az infúziós oldat elkészítéséhez. Mindamellett bizonyított, hogy a premix oldat kémiai és fizikai stabilitását +2°C és +8°C közötti hőmérsékleten vagy szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolva 8 órán keresztül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

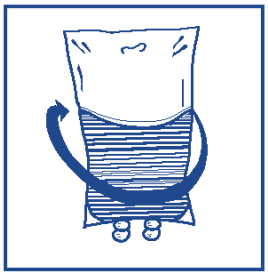
4.2 Az infúziós oldat elkészítése

4.2.1 Lehetséges, hogy egynél több premix oldatot tartalmazó üveg szükséges a beteg kívánt adagjához. A betegnek szükséges, mg-ban kifejezett adag alapján szívja ki a megfelelő térfogatú 10 mg/ml docetaxelt tartalmazó premix oldatot a megfelelő számú premix injekciós üvegből tűvel felszerelt, kalibrált fecskendő segítségével. Például 140 mg-os docetaxel adaghoz 14 ml docetaxel premix oldatra lenne szükség.

4.2.2 Injektálja a szükséges mennyiségű premix oldatot egy 5%-os glükóz oldatot vagy 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba. Ha 200 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, használjon nagyobb térfogatú infúziót úgy, hogy az oldat docetaxel koncentrációja ne haladja meg a 0,74 mg/ml-t.



4.2.3 Keverje össze a folyadékot az infúziós zsákban ill. palackban kézzel, ringató mozdulatokkal.



4.2.4 A TAXOTERE infúziós oldatot 4 órán belül fel kell használni és aszeptikus körülmények között kell beadni egyórás infúzió formájában szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on), a szokásos világítási körülmények mellett.

4.2.5 Mint minden parenterális oldatot, a TAXOTERE premix oldatot és infúziós oldatot is használat előtt vizuálisan ellenőrizni kell. A csapadékot tartalmazó oldatot meg kell semmisíteni.

5. MEGSEMMISÍTÉS

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

Betegtájékoztató: Információ a felhasználó számára
TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrátum és oldószer 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 Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

A TAXOTERE infúziót kezelőorvosa a rosszindulatú emlődaganat, a tüdődaganat bizonyos formájának (nem kissejtes tüdőrák), prosztata- gyomor- vagy fej- és nyaki daganat kezelésére rendelte Önnek.
- Az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére a TAXOTERE önmagában vagy doxorubicinnal, trasztuzumabbal, illetve kapecitabinnal együtt alkalmazható.
- Nyirokcsomó érintettséggel járó vagy nyirokcsomó érintettség nélküli korai emlődaganat kezelésére a TAXOTERE doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- A tüdődaganat kezelésére a TAXOTERE önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztatadaganat kezelésére a TAXOTERE prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.
- Áttétet képező gyomordaganat kezelésére, TAXOTERE ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.
- Fej- és nyaki daganat kezelésére, a TAXOTERE ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.

2. Tudnivalók a TAXOTERE alkalmazása előtt

Ön nem kaphat TAXOTERE-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a docetaxelre vagy a gyógyszer (6. pontben felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha a fehérvérsejt száma túl alacsony.
- ha súlyos májbetegségben szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
Minden TAXOTERE-kezelés előtt vérvizsgálatokat fognak Önnél végezni, hogy ellenőrizzék, a

TAXOTERE-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 TAXOTERE infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazont) kell szednie a TAXOTERE 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 TAXOTERE-rel kapcsolatban:

- SJS/TEN tüntetei 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 TAXOTERE-kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnek veseproblémái vannak vagy a vérében magas a húgysav szintje.

A TAXOTERE alkoholt tartalmaz. Beszélje meg kezelőorvosával, ha Ön alkoholfüggőségben, epilepsziában vagy májbetegségben szenved. Lásd még „A TAXOTERE etanolt (alkohol) tartalmaz” pontot alább.

Egyéb gyógyszerek és a TAXOTERE

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 TAXOTERE 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 TAXOTERE NEM adható, ha Ön terhes, kivéve ha kezelőorvosa szerint egyértelműen indokolt.

Nem szabad teherbe esnie a gyógyszeres kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 2 hónapig. Hatékony fogamzásgátláló módszert kell alkalmaznia a kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 2 hónapig, mivel a TAXOTERE káros lehet a születendő gyermekre. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A TAXOTERE-kezelés ideje alatt nem szabad szoptatnia.

Ha Ön férfi és TAXOTERE-kezelésben részesül, nem szabad a kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 4 hónapig gyermeket nemzenie és hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Javasolt tanácsot kérnie a kezelés előtt a spermiumok konzerválását illetően, mivel a docetaxel megváltoztathatja a férfi nemzőképességet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítményben található alkohol mennyisége 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 TAXOTERE etanolt (alkohol) tartalmaz.

Ez a készítmény 13 m/m%, 95 V/V%-os etanolt (alkohol), azaz 252 mg 95 V/V%-os etanolt tartalmaz oldószeres injekciós üvegenként, ami 6 ml sörrel vagy 2,6 ml borral megegyező adag.

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.
Alkalmazása megfontoland, 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 TAXOTERE-t ?

A TAXOTERE-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.

Szokásos adagolás

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

Az alkalmazás módja

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

Az alkalmazás gyakorisága

Általában háromhetente egyszer fog infúziót kapni.

Orvosa a vérvizsgálatai eredményétől, az Ön általános állapotától, illetve a TAXOTERE-kezelésre adott választól függően megváltoztathatja az adagot vagy az infúziók gyakoriságát. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenés, a szájnyálkahártya kisebesedése, 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 TAXOTERE-re 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 TAXOTERE-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 TAXOTERE 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 lekukémia 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)
- interstíciális tüdőbetegség (a tüdő köhögést és légzési nehezítettséget okozó gyulladása. A tüdőgyulladás akkor is kialakulhat, amikor a docetaxel-kezelést sugárterápiával együtt alkalmazzák);
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzéses 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 nyilánul 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, dagantos 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.)
- tumorlízis-szindróma, egy súlyos betegség, amit vérvizsgálati eredmények, mint például emelkedett húgysav-, kálium- és foszforszint, és csökkent kalciumszint, alapján diagnosztizálnak, és a következő tünetekkel jár: görcsrohamok, veseelégtelenség (csökkent mennyiségű vagy sötétebb vizelet) és szívritmuszavarok. Ha ilyet észlel, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.
- az izmok gyulladása (miozitisz – meleg, vörös, duzzadt izmok – ami izomfájdalommal és gyengeséggel jár).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a TAXOTERE-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

2°C felett, de legfeljebb 25°C -on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a TAXOTERE koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg?
- A készítmény hatóanyaga a docetaxel (trihidrát formájában). 40 mg vízmentes docetaxelt tartalmaz milliliterenként. Egy injekciós üveg 80 mg/2 ml docetaxelt tartalmaz.
-
- Egyéb összetevő: poliszorbát 80, citromsav.

Mit tartalmaz az oldószeres injekciós üveg?
13 m/m % 95%-os etanol (lásd 2. pont), injekcióhoz való vízben.

Milyen a TAXOTERE külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz egy tiszta, viszkózus, sárga vagy sárgásbarna oldat.
Minden buborékcsomagolás

- 1 db egyadagos koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget és
- 1 db egyadagos oldószeres injekciós üveget tartalmaz

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

A gyártók:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Németország

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

België/Belgique/ Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

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 TAXOTERE 80 MG/2 ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ ÉS TAXOTERE OLDÓSZERHEZ

Olvassa el az Útmutató teljes szövegét, mielőtt elkészítené a TAXOTERE premix oldatot vagy a TAXOTERE infúziós oldatot!

1. GYÓGYSZERFORMA

A TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz tiszta, viszkózus, sárga vagy sárgásbarna oldat, amely 40 mg/ml docetaxelt (vízmentes) tartalmaz, poliszorbát 80-ban és citromsavban oldva. A TAXOTERE-hez tartozó oldószer 13 m/m% 95%-os etanol, injekcióhoz való vízben.

2. CSOMAGOLÁS

A TAXOTERE csomagolási egysége: egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg.

Minden buborékcsomagolás egy TAXOTERE injekciós üveget (80 mg) és egy hozzá tartozó oldószeres injekciós üveget tartalmaz.

A TAXOTERE injekciós üveg 2°C és 25°C között, fénytől védve tartandó.
A dobozon, buborékcsomagoláson és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő után nem alkalmazható a TAXOTERE.

2.1 TAXOTERE 80 mg/2 ml injekciós üveg

- A TAXOTERE 80 mg/2 ml injekciós üveg egy 15 ml-es, átlátszó injekciós üveg piros lepattintható kupakkal ellátva.

- A TAXOTERE 80 mg/2 ml injekciós üveg 40 mg/ml-es koncentrációjú docetaxel oldatot tartalmaz poliszorbát 80-ban.

- Egy TAXOTERE 80 mg/2 ml injekciós üveg 2,0 ml 40 mg/ml koncentrációjú docetaxel oldatot tartalmaz poliszorbát 80-ban (töltet térfogat: 94,4 mg/2,36 ml). Ezt a töltet térfogatot a TAXOTERE fejlesztése során határozták meg annak a folyadékveszteségnek a kompenzálására, amely a premix elkészítése során (lásd 4 pont) a habzás, az üveg falára történő feltapadás és a „holt térfogat” miatt következik be. Ez a töltetrámérés biztosítja, hogy a TAXOTERE injekciós üveghez járó oldószer teljes mennyiségével történő hígítás után, minimálisan kinyerhető 8 ml 10 mg/ml docetaxel tartalmú premix oldatot kapjunk, ami megfelel a feltüntetett 80 mg/2 ml injekciós üveg mennyiségnek.

2.2 Oldószer a TAXOTERE 80 mg/2 ml injekciós üveghez:

- A TAXOTERE 80 mg/2 ml injekciós üveghez tartozó oldószeres injekciós üveg egy 15 ml-es, átlátszó injekciós üveg, átlátszó lepattintható kupakkal.

- A TAXOTERE oldószere 13 m/m% 95%-os etanol, injekcióhoz való vízben.

- A TAXOTERE 80 mg/2 ml injekciós üveghez tartozó oldószeres injekciós üveg 7,33 ml-t tartalmaz. Ezt a térfogatot a TAXOTERE 80 mg/2 ml injekciós üveg töltőtérfogatának alapján határozták meg. Az oldószeres injekciós üveg teljes tartalmát a TAXOTERE 80 mg/2 ml injekciós üvegjének tartalmához adva 10 mg/ml docetaxelt tartalmazó premix oldatot kapunk..

3. AJÁNLÁSOK A BIZTONSÁGOS KEZELÉSHEZ

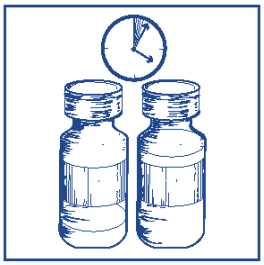
A TAXOTERE citosztatikum, ezért, mint más, potenciálisan toxikus vegyület esetében is, kezelésekor és a TAXOTERE oldatok elkészítésekor óvatosság szükséges. Ajánlatos a védőkesztyű használata.

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

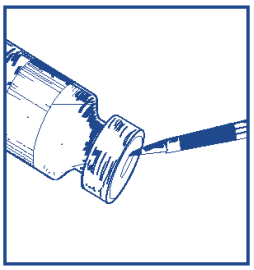
4. ELŐKÉSZÍTÉS INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁSHOZ

4.1 A TAXOTERE premix oldat (10 mg docetaxel/ml) elkészítése

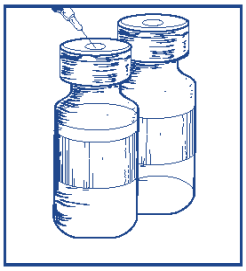
4.1.1 Hűtőszekrényben történő tárolás esetén vegye ki a szükséges számú TAXOTERE dobozt és 5 percig hagyja állni szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on).



4.1.2 Egy tűvel ellátott fecskendő segítségével aszeptikus körülmények között szívja ki a TAXOTERE-hez tartozó oldószeres injekciós üveg teljes tartalmát.

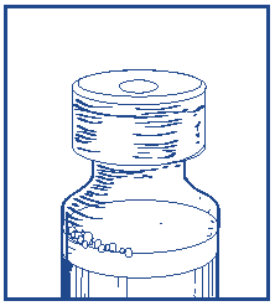


4.1.3 Injektálja a fecskendő teljes tartalmát a megfelelő TAXOTERE injekciós üvegbe.



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

4.1.5 Hagyja állni a premixet tartalmazó injekciós üveget 5 percig szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on), majd győződjön meg arról, hogy az oldat homogén és tiszta (az oldat habzása 5 perc elteltével is normális a poliszorbát 80 jelenléte miatt).

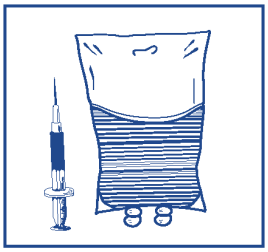


A premix oldat 10 mg/ml docetaxelt tartalmaz és az oldatot azonnal fel kell használni az infúziós oldat elkészítéséhez. Mindamellett bizonyított, hogy a premix oldat kémiai és fizikai stabilitását +2°C és +8°C közötti hőmérsékleten vagy szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolva 8 órán keresztül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

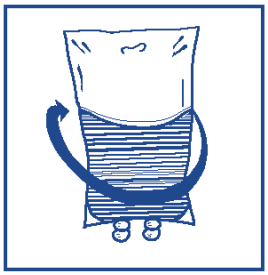
4.2 Az infúziós oldat elkészítése

4.2.1 Lehetséges, hogy egynél több premix oldatot tartalmazó üveg szükséges a beteg kívánt adagjához. A betegnek szükséges, mg-ban kifejezett adag alapján szívja ki a megfelelő térfogatú 10 mg/ml docetaxelt tartalmazó premix oldatot a megfelelő számú premix injekciós üvegből tűvel felszerelt, kalibrált fecskendő segítségével. Például 140 mg-os docetaxel adaghoz 14 ml docetaxel premix oldatra lenne szükség.

4.2.2 Injektálja a szükséges mennyiségű premix oldatot egy 5%-os glükóz oldatot vagy 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es infúziós zsákba vagy palackba. Ha 200 mg-nál nagyobb docetaxel adag szükséges, használjon nagyobb térfogatú infúziót úgy, hogy az oldat docetaxel koncentrációja ne haladja meg a 0,74 mg/ml-t.



4.2.3 Keverje össze a folyadékot az infúziós zsákban ill. palackban kézzel, ringató mozdulatokkal.



4.2.4 A TAXOTERE infúziós oldatot 4 órán belül fel kell használni és aszeptikus körülmények között kell beadni egyórás infúzió formájában szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on), a szokásos világítási körülmények mellett.

4.2.5 Mint minden parenterális oldatot, a TAXOTERE premix oldatot és infúziós oldatot is használat előtt vizuálisan ellenőrizni kell. A csapadékot tartalmazó oldatot meg kell semmisíteni.

5. MEGSEMMISÍTÉS

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

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

TAXOTERE 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 Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

A TAXOTERE infúziót kezelőorvosa a rosszindulatú emlődaganat, a tüdődaganat bizonyos formájának (nem kissejtes tüdőrák), prosztata- gyomor- vagy fej- és nyaki daganat kezelésére rendelte Önnek.
- Az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére a TAXOTERE önmagában vagy doxorubicinnal, trasztuzumabbal, illetve kapecitabinnal együtt alkalmazható.
- Nyirokcsomó érintettséggel járó korai vagy nyirokcsomó érintettség nélküli emlődaganat kezelésére a TAXOTERE doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- A tüdődaganat kezelésére a TAXOTERE önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztatadaganat kezelésére a TAXOTERE prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.
- Áttétet képező gyomordaganat kezelésére, a TAXOTERE ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.
- Fej- és nyaki daganat kezelésére, a TAXOTERE ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.

2. Tudnivalók a TAXOTERE alkalmazása előtt

Ön nem kaphat TAXOTERE-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a docetaxelre vagy a gyógyszer (6. pontben felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha a fehérvérsejt száma túl alacsony.
- ha súlyos májbetegségben szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
Minden TAXOTERE-kezelés előtt vérvizsgálatokat fognak Önnél végezni, hogy ellenőrizzék, a TAXOTERE-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 TAXOTERE infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazont) kell szednie a TAXOTERE 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 TAXOTERE-rel kapcsolatban:
- SJS/TEN tüntetei 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 TAXOTERE-kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnek veseproblémái vannak vagy a vérében magas a húgysav szintje.

A TAXOTERE alkoholt tartalmaz. Beszélje meg kezelőorvosával, ha Ön alkoholfüggőségben, epilepsziában vagy májkárosodásban szenved. Lásd még a „A TAXOTERE etanolt (alkohol) tartalmaz”pontot alább.

Egyéb gyógyszerek és a TAXOTERE

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 TAXOTERE 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 TAXOTERE NEM adható, ha Ön terhes, kivéve ha kezelőorvosa szerint egyértelműen indokolt.

Nem szabad teherbe esnie a gyógyszeres kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 2 hónapig. Hatékony fogamzásgátláló módszert kell alkalmaznia a kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 2 hónapig, mivel a TAXOTERE káros lehet a születendő gyermekre. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A TAXOTERE-kezelés ideje alatt nem szabad szoptatnia.

Ha Ön férfi és TAXOTERE-kezelésben részesül, nem szabad a kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 4 hónapig gyermeket nemzenie és hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Javasolt tanácsot kérnie a kezelés előtt a spermiumok konzerválását illetően, mivel a docetaxel megváltoztathatja a férfi nemzőképességet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítményben található alkohol mennyisége 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 TAXOTERE etanolt (alkohol) tartalmaz

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

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.
Alkalmazása megfontoland, 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 TAXOTERE-t ?

A TAXOTERE-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.

Szokásos adag

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

Az alkalmazás módja

A TAXOTERE-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 TAXOTERE-kezelésre adott választól függően megváltoztathatja az adagot vagy az infúziók gyakoriságát. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenés, a szájnyálkahártya kisebesedése, 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 TAXOTERE-re 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 TAXOTERE-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 TAXOTERE 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 lekukémia 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)
- interstíciális tüdőbetegség (a tüdő köhögést és légzési nehezítettséget okozó gyulladása. A tüdőgyulladás akkor is kialakulhat, amikor a docetaxel-kezelést sugárterápiával együtt alkalmazzák);
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzéses 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 nyilánul 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, dagantos 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.)
- tumorlízis-szindróma, egy súlyos betegség, amit vérvizsgálati eredmények, mint például emelkedett húgysav-, kálium- és foszforszint, és csökkent kalciumszint, alapján diagnosztizálnak, és a következő tünetekkel jár: görcsrohamok, veseelégtelenség (csökkent mennyiségű vagy sötétebb vizelet) és szívritmuszavarok. Ha ilyet észlel, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.
- az izmok gyulladása (miozitisz – meleg, vörös, duzzadt izmok – ami izomfájdalommal és gyengeséggel jár).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a TAXOTERE-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 TAXOTERE?
- 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 TAXOTERE külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A TAXOTERE 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
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

A gyártók
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriapark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Németország

Vagy
Sanofi-aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Magyarország

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

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta
sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

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 TAXOTERE 20 MG/1 ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ

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

Ajánlások a biztonságos kezeléshez
A TAXOTERE daganatellenes szer, ezért a többi potenciálisan toxikus vegyülethez hasonlóan a TAXOTERE oldat kezelése és elkészítése során óvatosságra van szükség. Kesztyű használata javasolt.

Amennyiben a TAXOTERE koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a TAXOTERE 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 (Taxotere 20 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).

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

- Ezután egyszerre injektálja be a Taxotere 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 TAXOTERE 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.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára
TAXOTERE 80 mg/4 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 Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

A TAXOTERE infúziót kezelőorvosa a rosszindulatú emlődaganat, a tüdődaganat bizonyos formájának (nem kissejtes tüdőrák), prosztata- gyomor- vagy fej- és nyaki daganat kezelésére rendelte Önnek.
- Az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére a TAXOTERE önmagában vagy doxorubicinnal, trasztuzumabbal, illetve kapecitabinnal együtt alkalmazható.
- Nyirokcsomó érintettséggel járó vagy nyirokcsomó érintettség nélküli korai emlődaganat kezelésére a TAXOTERE doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- A tüdődaganat kezelésére a TAXOTERE önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztatadaganat kezelésére a TAXOTERE prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.
- Áttétet képező gyomordaganat kezelésére, a TAXOTERE ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.
- Fej- és nyaki daganat kezelésére, a TAXOTERE ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.

2. Tudnivalók a TAXOTERE alkalmazása előtt

Ön nem kaphat TAXOTERE-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a docetaxelre vagy a gyógyszer (6. pontben felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha a fehérvérsejt száma túl alacsony.
- ha súlyos májbetegségben szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
Minden TAXOTERE-kezelés előtt vérvizsgálatokat fognak Önnél végezni, hogy ellenőrizzék, a TAXOTERE-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 TAXOTERE infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazont) kell szednie a TAXOTERE 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 TAXOTERE-rel kapcsolatban:
- SJS/TEN tüntetei 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 TAXOTERE-kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnek veseproblémái vannak vagy a vérében magas a húgysav szintje.

A TAXOTERE alkoholt tartalmaz. Beszélje meg kezelőorvosával, ha Ön alkoholfüggőségben, epilepsziában vagy májkárosodásban szenved. Lásd még a „A TAXOTERE etanolt (alkohol) tartalmaz”pontot alább.

Egyéb gyógyszerek és a TAXOTERE

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 TAXOTERE 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 TAXOTERE NEM adható, ha Ön terhes, kivéve ha kezelőorvosa szerint egyértelműen indokolt.

Nem szabad teherbe esnie a gyógyszeres kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 2 hónapig. Hatékony fogamzásgátláló módszert kell alkalmaznia a kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 2 hónapig, mivel a TAXOTERE káros lehet a születendő gyermekre. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A TAXOTERE-kezelés ideje alatt nem szabad szoptatnia.

Ha Ön férfi és TAXOTERE-kezelésben részesül, nem szabad a kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 4 hónapig gyermeket nemzenie és hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Javasolt tanácsot kérnie a kezelés előtt a spermiumok konzerválását illetően, mivel a docetaxel megváltoztathatja a férfi nemzőképességet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítményben található alkohol mennyisége 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 TAXOTERE etanolt (alkohol) tartalmaz

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

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas.
Alkalmazása megfontoland, 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 TAXOTERE-t ?

A TAXOTERE-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.

Szokásos adag

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

Az alkalmazás módja

A TAXOTERE-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 TAXOTERE-kezelésre adott választól függően megváltoztathatja az adagot vagy az infúziók gyakoriságát. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenés, a szájnyálkahártya kisebesedése, 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 TAXOTERE-re 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 TAXOTERE-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 TAXOTERE 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 lekukémia 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)
- interstíciális tüdőbetegség (a tüdő köhögést és légzési nehezítettséget okozó gyulladása. A tüdőgyulladás akkor is kialakulhat, amikor a docetaxel-kezelést sugárterápiával együtt alkalmazzák);
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzéses 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 nyilánul 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, dagantos 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.)
- tumorlízis-szindróma, egy súlyos betegség, amit vérvizsgálati eredmények, mint például emelkedett húgysav-, kálium- és foszforszint, és csökkent kalciumszint, alapján diagnosztizálnak, és a következő tünetekkel jár: görcsrohamok, veseelégtelenség (csökkent mennyiségű vagy sötétebb vizelet) és szívritmuszavarok. Ha ilyet észlel, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.
- az izmok gyulladása (miozitisz – meleg, vörös, duzzadt izmok – ami izomfájdalommal és gyengeséggel jár).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy agondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a TAXOTERE-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 TAXOTERE?
- A készítmény hatóanyaga a docetaxel. A koncentrátum milliliterenként 20 mg docetaxelt tartalmaz trihidrát formájában.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 80, vízmentes etanol (lásd 2. pont), citromsav.

Milyen a TAXOTERE külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A TAXOTERE 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
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

A gyártók
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Németország

Vagy
Sanofi-aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Magyarország

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

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta
sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

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 TAXOTERE 80 MG/4 ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ

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

Ajánlások a biztonságos kezeléshez
A TAXOTERE daganatellenes szer, ezért a többi potenciálisan toxikus vegyülethez hasonlóan a TAXOTERE oldat kezelése és elkészítése során óvatosságra van szükség. Kesztyű használata javasolt.

Amennyiben a TAXOTERE koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a TAXOTERE 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 (TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).

A TAXOTERE 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 Taxotere 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 21 G tűvel ellátott fecskendővel vegye ki az oldatos infúzióhoz való koncentrátumból a szükséges mennyiséget.

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

- Ezután egyszerre injektálja be a Taxotere 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 TAXOTERE 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.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

TAXOTERE 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 Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

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

2. Milyen típusú gyógyszer a TAXOTERE és milyen betegségek esetén alkalmazható?

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

A TAXOTERE infúziót kezelőorvosa a rosszindulatú emlődaganat, a tüdődaganat bizonyos formájának (nem kissejtes tüdőrák), prosztata- gyomor- vagy fej- és nyaki daganat kezelésére rendelte Önnek.
- Az előrehaladott rosszindulatú emlődaganat kezelésére a TAXOTERE önmagában vagy doxorubicinnal, trasztuzumabbal, illetve kapecitabinnal együtt alkalmazható.
- Nyirokcsomó érintettséggel járó vagy nyirokcsomó érintettség nélküli korai emlődaganat kezelésére a TAXOTERE doxorubicinnel és ciklofoszfamiddal együtt alkalmazható.
- A tüdődaganat kezelésére a TAXOTERE önmagában vagy ciszplatinnal együtt alkalmazható.
- A prosztatadaganat kezelésére a TAXOTERE prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazható.
- Áttétet képező gyomordaganat kezelésére, a TAXOTERE ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.
- Fej- és nyaki daganat kezelésére, a TAXOTERE ciszplatin és 5-fluorouracillal kombinációban alkalmazható.

2. Tudnivalók a TAXOTERE alkalmazása előtt

Ön nem kaphat TAXOTERE-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a docetaxelre vagy a gyógyszer (6. pontben felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha a fehérvérsejt száma túl alacsony.
- ha súlyos májbetegségben szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
Minden TAXOTERE-kezelés előtt vérvizsgálatokat fognak Önnél végezni, hogy ellenőrizzék, a TAXOTERE-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 TAXOTERE infúzió beadása előtt egy nappal és utána egy vagy két napon át szájon át bevehető kortikoszteroidot (dexametazont) kell szednie a TAXOTERE 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 TAXOTERE-rel kapcsolatban:
- SJS/TEN tüntetei 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 TAXOTERE-kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnek veseproblémái vannak vagy a vérében magas a húgysav szintje.

A TAXOTERE alkoholt tartalmaz. Beszélje meg kezelőorvosával, ha Ön alkoholfüggőségben, epilepsziában vagy májkárosodásban szenved. Lásd még a „A TAXOTERE etanolt (alkohol) tartalmaz”pontot alább.

Egyéb gyógyszerek és a TAXOTERE

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 TAXOTERE 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 TAXOTERE NEM adható, ha Ön terhes, kivéve ha kezelőorvosa szerint egyértelműen indokolt.

Nem szabad teherbe esnie a gyógyszeres kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 2 hónapig. Hatékony fogamzásgátláló módszert kell alkalmaznia a kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 2 hónapig, mivel a TAXOTERE káros lehet a születendő gyermekre. Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A TAXOTERE-kezelés ideje alatt nem szabad szoptatnia.

Ha Ön férfi és TAXOTERE-kezelésben részesül, nem szabad a kezelés ideje alatt és annak befejezése után még 4 hónapig gyermeket nemzenie és hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Javasolt tanácsot kérnie a kezelés előtt a spermiumok konzerválását illetően, mivel a docetaxel megváltoztathatja a férfi nemzőképességet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítményben található alkohol mennyisége 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 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 TAXOTERE etanolt (alkohol) tartalmazl
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 megfontoland, 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 TAXOTERE-t ?

A TAXOTERE-t egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.

Szokásos adag

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

Az alkalmazás módja

A TAXOTERE-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 TAXOTERE-kezelésre adott választól függően megváltoztathatja az adagot vagy az infúziók gyakoriságát. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenés, a szájnyálkahártya kisebesedése, 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 TAXOTERE-re 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 TAXOTERE-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 TAXOTERE 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 lekukémia 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)
- interstíciális tüdőbetegség (a tüdő köhögést és légzési nehezítettséget okozó gyulladása. A tüdőgyulladás akkor is kialakulhat, amikor a docetaxel-kezelést sugárterápiával együtt alkalmazzák);
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzéses 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 nyilánul 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, dagantos 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.)
- tumorlízis-szindróma, egy súlyos betegség, amit vérvizsgálati eredmények, mint például emelkedett húgysav-, kálium- és foszforszint, és csökkent kalciumszint, alapján diagnosztizálnak, és a következő tünetekkel jár: görcsrohamok, veseelégtelenség (csökkent mennyiségű vagy sötétebb vizelet) és szívritmuszavarok. Ha ilyet észlel, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.
- az izmok gyulladása (miozitisz – meleg, vörös, duzzadt izmok – ami izomfájdalommal és gyengeséggel jár).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, kórházi gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a TAXOTERE-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 TAXOTERE?
- 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 TAXOTERE külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A TAXOTERE 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 lepattintható védőlappal.

Minden egyes doboz 1 injekciós üvegben 8 milliliter koncentrátumot tartalmaz (160 mg docetaxel).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

A gyártók
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Németország

Vagy
Sanofi-aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Magyarország

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

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta
sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

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 TAXOTERE 160 MG/8 ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ

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

Ajánlások a biztonságos kezeléshez
A TAXOTERE daganatellenes szer, ezért a többi potenciálisan toxikus vegyülethez hasonlóan a TAXOTERE oldat kezelése és elkészítése során óvatosságra van szükség. Kesztyű használata javasolt.

Amennyiben a TAXOTERE koncentrátum, vagy infúziós oldat érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappanos vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a TAXOTERE 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 (TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, mely csak 1 injekciós üveget tartalmaz), mely 2 db injekciós üvegből áll (koncentrátum és oldószer).

A TAXOTERE 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 Taxotere 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 21 G tűvel ellátott fecskendővel vegye ki az oldatos infúzióhoz való koncentrátumból a szükséges mennyiséget.

A „TAXOTERE 160 mg/8 ml”-t tartalmazó injekciós üvegben a docetaxel koncentrációja 20 mg/ml.

- Ezután egyszerre injektálja be a Taxotere 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 TAXOTERE 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.