

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Docefrez, 20 mg, prašek in vehikel za pripravo koncentrata za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka viala s praškom vsebuje 20 mg docetaksela (brez vode).

Po pripravi vsebuje 1 ml koncentrata 24 mg/ml docetaksela.

Pomožne snovi: vehikel vsebuje 35,4 % (m/m) etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za pripravo koncentrata za raztopino za infundiranje.

Beli liofiliziran prašek.

Vehikel je viskozna, bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rak dojke

Docefrez je v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom indiciran za adjuvantno zdravljenje bolnic:

- z operabilnim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami
- z operabilnim rakom dojke z negativnimi bezgavkami.

Pri bolnikih z operabilnim rakom dojke z negativnimi bezgavkami mora biti adjuvantno zdravljenje omejeno na bolnike, primerne za prejemanje kemoterapije v skladu z mednarodno sprejetimi merili za primarno zdravljenje zgodnjega raka dojke (glejte poglavje 5.1).

Docefrez v kombinaciji z doksorubicinom je indiciran za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki zaradi te bolezni še niso prejemale citotoksične terapije.

Docefrez v monoterapiji je indiciran za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, pri katerih predhodna citotoksična terapija ni bila uspešna. Predhodna kemoterapija bi morala vključevati antraciklin ali alkilirajočo učinkovino.

Docefrez je indiciran v kombinaciji s trastuzumabom za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, katerih tumorji imajo čezmerno izražen HER2 in ki predhodno niso bile zdravljene s kemoterapijo za metastatsko bolezen.

Docefrez v kombinaciji s kapecitabinom je indiciran za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke po neuspehu citotoksične kemoterapije. Predhodna kemoterapija bi morala vključevati antraciklin.

Nedrobnocelični pljučni rak

Docefrez je indiciran za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, pri katerih predhodna kemoterapija ni bila uspešna.

Docefrez v kombinaciji s cisplatinom je indiciran za zdravljenje neresektabilnega, lokalno napredovelega ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka pri bolnikih, ki zaradi te bolezni še niso dobivali kemoterapije.

Rak prostate

Docefrez je v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom indiciran za zdravljenje bolnikov z metastatskim hormonsko neodzivnim rakom prostate.

Adenokarcinom želodca

Docefrez je v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom indiciran za zdravljenje bolnikov z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom na gastroezofagealnem prehodu, ki predhodno še niso bili zdravljeni s kemoterapijo za metastatsko bolezen.

Rak glave in vratu

Docefrez je v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom indiciran za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Docetaksel se sme uporabljati le v enotah, specializiranih za citotoksično kemoterapijo in samo pod nadzorom zdravnika, izkušenega na področju onkološke kemoterapije (glejte poglavje 6.6).

Priporočeno odmerjanje

Pri zdravljenju raka dojke, nedrobnoceličnega pljučnega raka, raka želodca ter raka glave in vratu lahko kot premedikacijo dajemo peroralne kortikosteroide, kot je deksametazon 16 mg na dan (npr. 8 mg dvakrat dnevno) v trajanju treh dni, in sicer 1 dan pred aplikacijo docetaksela, razen v primeru kontraindikacij (prosimo, glejte poglavje 4.4). Profilaktični G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor, granulocitne kolonije stimulirajoči faktor) se lahko uporabi za ublažitev tveganja hematološke toksičnosti.

Pri zdravljenju raka prostate, v primeru sočasne uporabe prednizona ali prednizolona, je priporočena premedikacija peroralni deksametazon 8 mg, 12 ur, 3 ure in 1 uro pred infuzijo docetaksela (prosimo, glejte poglavje 4.4).

Docetaksel apliciramo v enourni infuziji vsake tri tedne.

Rak dojke

Pri dopolnilnem zdravljenju operabilnega raka dojke s pozitivnimi in negativnimi bezgavkami je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m^2 , apliciran eno uro po doksorubicinu 50 mg/m^2 in ciklofosfamidu 500 mg/m^2 vsake tri tedne v 6 ciklih (TAC režim) (glejte tudi Prilagajanje odmerka med zdravljenjem). Za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke je priporočeni odmerek docetaksela v monoterapiji 100 mg/m^2 . Kot zdravljenje prvega izbora se docetaksel 75 mg/m^2 daje v kombinaciji z doksorubicinom (50 mg/m^2).

Za kombinacijo s trastuzumabom je priporočeni odmerek docetaksela 100 mg/m^2 vsake tri tedne, s tedensko aplikacijo trastuzumaba. V študiji osrednjega pomena so s prvo infuzijo docetaksela začeli dan po prvem odmerku trastuzumaba. Nadaljnji odmerki docetaksela so bili aplicirani nemudoma po zaključku infuzije trastuzumaba, če so bolniki predhodni odmerek trastuzumaba dobro prenašali. Za odmerjanje in dajanje trastuzumaba prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila trastuzumaba.

V kombinaciji s kapecitabinom je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m^2 na tri tedne, kombiniran s kapecitabinom 1.250 mg/m^2 dvakrat na dan (v 30 minutah po obroku) 2 tedna, čemur sledi 1-tedenski premor. Za izračun odmerka kapecitabina glede na telesno površino glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina.

Nedrobnocelični pljučni rak

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo, je priporočena shema odmerjanja docetaksel v odmerku 75 mg/m^2 , ki mu takoj sledi cisplatin v odmerku 75 mg/m^2 , apliciran 30-60 minut. Za zdravljenje po neuspehu predhodne, na platini osnovane kemoterapije, je priporočeni odmerek 75 mg/m^2 v monoterapiji.

Rak prostate

Priporočeno odmerjanje docetaksela je 75 mg/m^2 . Prednizon ali prednizolon v odmerku 5 mg dvakrat na dan dajemo nepretrgoma (prosimo, glejte poglavje 5.1).

Adenokarcinom želodca

Priporočeni odmerek docetaksela je 75 mg/m^2 v 1-urni infuziji, ki mu sledi cisplatin 75 mg/m^2 v 1- do 3-urni infuziji (oboje samo 1. dan); temu sledi 5-fluorouracil 750 mg/m^2 na dan v 24-urni stalni infuziji 5 dni, z začetkom ob koncu infuzije cisplatina. Terapija se ponavlja na tri tedne. Pred aplikacijo cisplatina morajo bolniki dobiti premedikacijo z antiemetiki in ustrezno hidracijo. Za zmanjšanje tveganja za hematološke toksične učinke je treba profilaktično uporabiti G-CSF (glejte Prilagajanje odmerjanja med zdravljenjem).

Rak glave in vratu

Bolniki morajo dobiti premedikacijo z antiemetiki in primerno hidracijo (pred in po dajanju cisplatina). Za zmanjšanje tveganja za hematološke toksične učinke se lahko profilaktično uporabi G-CSF. Vsi bolniki v kraku z docetakselom TAX 323 in TAX 324 raziskav so prejeli antibiotično profilakso.

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)
Za indukcijsko zdravljenje inoperabilnega lokalno napredovalega skvamoznoceličnega karcinoma glave in vratu (SCCHN - squamous cell carcinoma of the head and neck), je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m^2 v obliki enourne infuzije, ki ji sledi cisplatin 75 mg/m^2 , infundiran 1 uro dolgo prvega dne, temu pa sledi 5-fluorouracil v obliki neprekinjene infuzije v odmerku 750 mg/m^2 na dan pet dni. Ta terapevtska shema se uporablja vsake 3 tedne po 4 cikle. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti radioterapijo.
- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)
Za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim (neresektabilen, majhna verjetnost kirurške ozdravitve, ohranitev organa) skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) je priporočen odmerek docetaksela 75 mg/m^2 v obliki enourne intravenske infuzije 1. dne, ki mu sledi cisplatin 100 mg/m^2 v 30-minutni do 3-urni infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ od 1. do 4. dneva. Ta terapevtska shema se uporablja vsake 3 tedne po 3 cikle. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti še kemoradioterapijo.

Za spremembe odmerkov cisplatina in 5-fluorouracila glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Prilagajanje odmerka med zdravljenjem

Splošno

Docetaksel je treba aplicirati, ko je število nevtrofilcev $\geq 1.500 \text{ celic/mm}^3$.

Pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z docetakselom doživeli febrilno nevtropenijo, zmanjšanje števila nevtrofilcev na < 500 celic/mm³ za več kot en teden, hude ali kumulativne kožne reakcije ali hudo periferno nevropatijo, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 100 mg/m² na 75 mg/m² oz. s 75 na 60 mg/m². Če bolnik tudi pri odmerku 60 mg/m² še doživlja te reakcije, je treba zdravljenje prekiniti.

Adjuvantna terapija raka dojke

Pri bolnicah, ki prejemajo adjuvantno zdravljenje raka dojke z docetakselom, doksorubicinom in ciklofosfamidom (TAC), pride v poštev profilaksa z G-CSF. Bolnicam, ki se jim pojavi febrilna nevtropenija in/ali nevtropenična okužba, je treba odmerek docetaksela v vseh nadaljnjih ciklikih zmanjšati na 60 mg/m² (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Bolnicam, pri katerih se razvije stomatitis 3. ali 4. stopnje, moramo odmerek zmanjšati na 60 mg/m².

V kombinaciji s cisplatinom

Bolnikom, ki uvodoma dobijo docetaksel v odmerku 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom in imajo v predhodnem ciklusu zdravljenja najmanjše število trombocitov < 25.000 celic/mm³, bolnikom, ki doživijo febrilno nevtropenijo, in bolnikom z resnimi nehematološkimi toksičnimi učinki je treba odmerek docetaksela v naslednjih ciklikih zmanjšati na 65 mg/m². Za prilagoditve odmerjanja cisplatina glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

V kombinaciji s kapecitabinom

- Za prilagoditve odmerka kapecitabina glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina.
- Pri bolnikih, pri katerih se prvič pojavijo toksični učinki 2. stopnje, ki trajajo še v času naslednjega zdravljenja z docetakselom/kapecitabinom, zdravljenje odložite, dokler se ne zmanjšajo na stopnjo od 0 do 1 ter znova uporabite 100 % izvirnega odmerka.
- Pri bolnikih, pri katerih se drugič pojavijo toksični učinki 2. stopnje ali prvič učinki 3. stopnje kadarkoli med ciklusom zdravljenja, zdravljenje odložite, dokler se ne zmanjšajo na stopnjo od 0 do 1, nato zdravljenje nadaljujte z docetakselom 55 mg/m².
- V primeru vsakega ponovnega pojava toksičnih učinkov ali pojava toksičnih učinkov 4. stopnje, odmerek docetaksela prekinite.

Za prilagajanje odmerka trastuzumaba prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

V kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom

Če se kljub uporabi G-CSF pojavi febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali nevtropenična okužba, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 75 na 60 mg/m². Če se pojavijo nadaljnje epizode zapletene nevtropenije, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 60 na 45 mg/m². V primeru trombocitopenije 4. stopnje je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 75 na 60 mg/m². Bolniki ne smejo znova dobiti ciklusa docetaksela, dokler se število nevtrofilcev ne poveča na > 1.500 celic/mm³ in število trombocitov na > 100.000 celic/mm³. Če ti toksični učinki trajajo, zdravljenje prekinite (glejte poglavje 4.4).

Priporočene prilagoditve odmerka v primeru toksičnih učinkov pri bolnikih, ki prejemajo docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (5-FU):

Toksičen učinek	Prilagoditev odmerka
Driska 3. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %. Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.
Driska 4. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerka docetaksela in 5-FU za 20 %. Drugi pojav: prekinite zdravljenje.
Stomatitis/mukoziti s 3. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %. Drugi pojav: med vsemi naslednjimi cikliki opustite le 5-FU. Tretji pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.
Stomatitis/mukoziti s 4. stopnje	Prvi pojav: med vsemi naslednjimi cikliki opustite le 5-FU. Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.

Za prilagoditve odmerjanja cisplatina in 5-fluorouracila glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti obeh zdravil.

V ključni SCCHN študiji pri bolnikih, pri katerih se je pojavila komplicirana nevtropenija (ki vključuje dolgotrajno nevtropenijo, fibrilno nevtropenijo ali okužbo), je bilo priporočeno, naj se v vseh naslednjih ciklih za profilaktično kritje (na primer med 6. in 15. dnem) uporablja G-CSF.

Posebne skupine bolnikov:

Bolniki z okvaro jeter

Glede na farmakokinetične podatke o monoterapiji z docetakselom v odmerku 100 mg/m² je priporočljivi odmerek docetaksela za bolnike, ki imajo transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno zgornjo mejo normalnega območja (ULN) in alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ULN, 75 mg/m² (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih, ki imajo serumski bilirubin > ULN in/ali ALT in AST > 3,5-kratno ULN ter hkrati alkalno fosfatazo > 6-kratno ULN, ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka; pri teh bolnikih se docetaksel ne sme uporabljati, če ni strogo indiciran.

V ključni klinični študiji docetaksela v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri bolnikih z adenokarcinomom želodca so izključili bolnike z ALT in/ali AST > 1,5 x ULN ter hkrati alkalno fosfatazo > 2,5 x ULN in bilirubinom > 1 x ULN; pri teh bolnikih ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka in docetaksela se ne sme uporabljati, če ni strogo indiciran.

Za bolnike z okvaro jeter, zdravljene z docetakselom v kombinaciji pri drugih indikacijah, ni podatkov.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila docetaksela za zdravljenje nazofaringealnega karcinoma pri otrocih od 1 meseca do manj kot 18 let starosti nista ugotovljeni.

Zdravilo docetaksel ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacije rak dojke, nedrobnocelični pljučni rak, rak prostate, karcinom želodca in rak glave in vratu, ne vključujoč manj diferencirani nazofaringealni karcinom tipa II oz. III.

Starostniki

Za uporabo pri starostnikih glede na analizo farmakokinetike na populaciji ni posebnih navodil.

V kombinaciji s kapecitabinom je priporočljivo začetni odmerek kapecitabina pri bolnikih, starejših od 60 let, zmanjšati na 75 % (glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Docetaksel se ne sme uporabljati pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev < 1.500 celic/mm³.

Docetaksel se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter, ker o uporabi pri njih ni podatkov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Če se v kombinaciji z docetakselom uporabljajo še druga zdravila, veljajo tudi kontraindikacije zanje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri zdravljenju raka dojke in nedrobnoceličnega pljučnega raka lahko 3-dnevna premedikacija s peroralnim kortikosteroidom, npr. deksametazonom 16 mg na dan (npr. 8 mg 2-krat na dan), ki se začne 1 dan pred aplikacijo docetaksela, zmanjša pogostnost in izrazitost zastajanja tekočine ter izrazitost preobčutljivostnih reakcij, če ni kontraindicirana. Pri zdravljenju raka prostate je

premedikacija peroralni deksametazon 8 mg, 12 ur, 3 ure in 1 uro pred infuzijo docetaksela (prosimo, glejte poglavje 4.2).

Hematologija

Najpogostejši neželeni učinek docetaksela je nevtropenija. Najmanjše število nevtrofilcev so ugotavljali po mediani 7 dni, vendar je ta čas lahko krajši pri bolnikih, ki so že bili intenzivno zdravljeni. Vsem bolnikom, ki prejemajo docetaksel, je treba pogosto pregledovati celotno krvno sliko. Bolniki smejo docetaksel spet dobiti, šele ko se število nevtrofilcev znova zveča na vrednost ≥ 1.500 celic/mm³ (glejte poglavje 4.2).

Če se med zdravljenjem z docetakselom pojavi huda nevtropenija (< 500 celic/mm³ sedem dni ali več), je med naslednjimi cikli priporočljivo zmanjšati odmerek ali uporabiti ustrezne simptomatske ukrepe (glejte poglavje 4.2).

Med bolniki, ki so docetaksel prejemali v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (TCF), sta se febrilna nevtropenija in nevtropenična okužba redkeje pojavili pri bolnikih, ki so profilaktično prejemali G-CSF. Bolniki, ki prejemajo TCF, morajo profilaktično prejemati G-CSF za zmanjšanje tveganja za zapleteno nevtropenijo (febrilno nevtropenijo, dolgotrajno nevtropenijo ali nevtropenično okužbo). Bolnike, ki prejemajo TCF, je treba natančno nadzirati (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Med bolnicami, ki so docetaksel prejemale v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (TAC), sta se febrilna nevtropenija in/ali nevtropenična okužba redkeje pojavili pri bolnicah, ki so prejemale primarno profilakso z G-CSF. Primarna profilaksa z G-CSF pride v poštev pri bolnicah, ki prejemajo adjuvantno zdravljenje s TAC za raka dojke, za zmanjšanje tveganja zapletene nevtropenije (febrilne nevtropenije, dolgotrajne nevtropenije ali nevtropenične okužbe). Bolnice, ki dobivajo TAC, je treba natančno kontrolirati (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Preobčutljivostne reakcije

Bolnike je treba skrbno opazovati glede preobčutljivostnih reakcij, zlasti med prvim in drugim infundiranjem. Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo v nekaj minutah po začetku infundiranja docetaksela, zato mora biti na voljo vse, kar je potrebno za zdravljenje hipotenzije in bronhospazma. V primeru blažjih preobčutljivostnih reakcij, npr. pordevanja ali lokalnih kožnih reakcij, zdravljenja ni treba prekiniti. V primeru hudih reakcij, npr. hude hipotenzije, bronhospazma ali generaliziranega izpuščaja oz. eritema, pa je treba zdravljenje z docetakselom takoj prekiniti in uporabiti ustrezno terapijo. Bolniki, ki so doživeli hudo preobčutljivostno reakcijo, ne smejo več dobiti docetaksela.

Kožne reakcije

Na udih (dlaneh in podplatih) so opažali lokalni kožni eritem z edemi in poznejšo deskvamacijo. Opisani so hudi simptomi, npr. izpuščaji s poznejšo deskvamacijo, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje z docetakselom prekiniti ali opustiti (glejte poglavje 4.2).

Zastajanje tekočine

Bolnike s hudim zastajanjem tekočine, npr. s plevralnim izlivom, perikardialnim izlivom ali ascitesom, je treba skrbno nadzorovati.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih, zdravljenih s 100 mg docetaksela/m² v monoterapiji, ki imajo serumski transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno ULN in hkrati zvišano serumsko alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ULN, obstaja večja nevarnost hudih neželenih učinkov, kot so smrti zaradi zastrupitve, vključno s sepso in gastrointestinalno krvavitvijo, ki sta lahko usodni, febrilne nevtropenije, okužbe, trombocitopenije, stomatitisa in astenije. Zato je pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi testov jetrne funkcije priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m², teste jetrne funkcije pa je treba opraviti na začetku in pred vsakim ciklusom zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki imajo serumski bilirubin > ULN in/ali ALT in AST > 3,5-kratno ULN ter hkrati alkalno fosfatazo > 6-kratno ULN, ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka; pri teh bolnikih se docetaksela ne sme uporabljati, če ni strogo indiciran.

V ključni klinični študiji docetaksela v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri bolnikih z adenokarcinomom želodca so izključili bolnike z ALT in/ali AST > 1,5 * ULN ter hkrati alkalno fosfatazo > 2,5 * ULN in bilirubinom > 1 * ULN; pri teh bolnikih ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka in docetaksela se ne sme uporabljati, če ni strogo indiciran. Za bolnike z okvaro jeter, zdravljene z docetakselom v kombinaciji pri drugih indikacijah, ni podatkov.

Bolniki z okvaro ledvic

O zdravljenju z docetakselom pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni podatkov.

Živčevje

Če se pojavijo hudi periferni nevrotoksični učinki, je treba odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Kardiotoksičnost

Pri bolnicah, ki so prejemale docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom so opazovali srčno popuščanje, še posebno, če je zdravljenje sledilo kemoterapiji z antraciklinom (doksorubicin ali epirubicin). Le-to je lahko zmerne do hude narave in je bilo povezano s smrtjo (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnicah, kandidatkah za zdravljenje z docetakselom v kombinaciji s trastuzumabom, je potrebno opraviti temeljne preiskave za oceno srčne funkcije. Srčno funkcijo je med zdravljenjem potrebno nadalje nadzorovati (npr. vsake tri mesece), da bi prepoznali bolnice, ki bi se jim lahko razvila srčna okvara. Za nadaljnje podrobnosti prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

Drugo

Med zdravljenjem morata in moški in ženska uporabljati kontracepcijsko zaščito, moški pa jo mora mora uporabljati še vsaj šest mesece po zdravljanja.

Dodatna opozorila pri uporabi adjuvantne terapije raka dojke

Komplicirana nevtropenija

Pri bolnicah, ki doživijo komplicirano nevtropenijo (podaljšano nevtropenijo, febrilno nevtropenijo ali okužbo) je potrebno razmisliti o G-CSF in zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2).

Gastrointestinalne reakcije

Simptomi kot so abdominalne bolečine in občutljivost, zvišana telesna temperatura, driska z ali brez nevtropenije, so lahko zgodnja manifestacija resne gastrointestinalne toksičnosti ter jih je potrebno nemudoma ovrednotiti in zdraviti.

Kongestivno srčno popuščanje

Bolnice je med terapijo in v obdobju nadzora po terapiji potrebno kontrolirati glede simptomov kongestivnega srčnega popuščenja.

Levkemija

Pri bolnikih, ki se zdravijo z docetakselom, doksorubicinom in ciklofosamidom (TAC), je zaradi tveganja mielodisplazije ali mieloične levkemije potrebno hematološko spremljanje.

Bolnice s 4+ bezgavkami

Pri bolnicah s 4+ bezgavkami razmerje korist/tveganje za TAC v vmesnih analizah ni bilo docela definirano (glejte poglavje 5.1).

Starejši

Podatkov o uporabi docetaksela v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom pri bolnicah starih > 70 let je malo.

Od 333 bolnikov z rakom prostate v študiji, ki so bili zdravljeni z docetakselom vsake tri tedne, je bilo 209 bolnikov starih 65 let ali več, 68 bolnikov pa je bilo starih nad 75 let. Pri bolnikih, zdravljenih z docetakselom vsake tri tedne, ki so bili starejši od 65 let, je bila incidenca pojavljanja z zdravljenjem

povezanih sprememb na nohtih > 10 % večja v primerjavi z mlajšimi bolniki. Incidenca z zdravljenjem povezane zvišane telesne temperature, diareje, anoreksije in perifernih edemov se je pojavljala > 10 % večkrat pri bolnikih nad 75 let v primerjavi z mlajšimi od 65 let.

Med 300 bolniki (221 bolnikov v III. fazi študije in 79 bolnikov v II. fazi študije), ki so jih zdravili z docetakselom v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom v študiji raka želodca, je bilo 74 bolnikov starih 65 let ali več, 4 pa so bili stari 75 let ali več. Incidenca resnih neželenih učinkov je bila pri starejših bolnikih večja kot pri mlajših. Incidenca naslednjih neželenih učinkov (vse stopnje) - letargije, stomatitisa in nevtropenične okužbe - je bila pri bolnikih, starih 65 let ali več, > 10 % večja kot pri mlajših bolnikih.

Starejše bolnike, ki dobivajo TCF, je treba natančno nadzirati.

Etanol

To zdravilo vsebuje majhne količine etanola (alkohola), manj kot 100 mg na odmerek.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko presnovo docetaksela spremeni sočasna uporaba zdravil, ki inducirajo ali inhibirajo citokrom P450-3A ali se z njim presnavljajo (in ga tako lahko kompetitivno inhibirajo), kot so ciklosporin, terfenadin, ketokonazol, eritromicin in troleandomicin. Zato je med sočasnim zdravljenjem s temi zdravili potrebna previdnost, saj obstaja možnost pomembnega medsebojnega delovanja.

Docetaksel je v veliki meri (> 95 %) vezan na beljakovine. Možna medsebojna delovanja docetaksela s sočasno uporabljanimi zdravili *in vivo* sicer niso bila formalno raziskana, a medsebojno delovanje z učinkovinami, močno vezanimi na beljakovine - npr. eritromicinom, difenhidraminom, propranololom, propafenonom, fenitoinom, salicilati, sulfametoksazolom in natrijevim valproatom - *in vitro* ni vplivalo na vezavo docetaksela na beljakovine. Tudi deksametazon ni vplival na vezavo docetaksela na beljakovine. Docetaksel ni vplival na vezavo digitoksina.

Docetaksel, doksorubicin in ciklofosfamid pri sočasni aplikaciji ne vplivajo na farmakokinetiko drug drugega. Omejeni podatki iz ene same nekontrolirane študije so nakazovali interakcijo med docetakselom in karboplatinom. V kombinaciji z docetakselom je bil očistek karboplatina približno 50 % večji od vrednosti, opisanih med monoterapijo s karboplatinom.

Farmakokinetiko docetaksela v prisotnosti prednizona so proučevali pri bolnikih z metastatskim rakom prostate. Docetaksel se metabolizira s CYP3A4, za prednizon pa je znano, da inducira CYP3A4. Niso opazovali statistično značilnih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

Docetaksel se mora uporabljati pazljivo pri pacientih, ki sočasno jemljejo močne zaviralce CYP3A4 (npr. zaviralce proteaze kot je ritonavir, antimikotike, derivate azola kot sta ketokonazol ali itrakonazol).

Študija interakcije, ki so jo izvajali pri bolnikih, ki so jemali ketokonazol in docetaksel, je pokazala, da je ketokonazol za polovico zmanjšal očistek docetaksela, verjetno zato ker metabolizem docetaksela vključuje CYP3A4 kot glavno (edino) metabolično pot. Celo pri zmanjšanih odmerkih se lahko pojavi zmanjšanje tolerance docetaksela.

4.6 Nosečnost in dojenje

O uporabi docetaksela pri nosečnicah ni podatkov. Dokazano je, da je docetaksel pri kuncih in podganah embriotoksičen in fetotoksičen ter da pri podganah zmanjšuje plodnost. Pri nosečnicah uporabljeni docetaksel lahko škoduje plodu, tako kot druga citotoksična zdravila. Zato se docetaksela med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen kadar je indiciran.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženskam v rodni dobi, ki dobivajo docetaksel, je treba odsvetovati nosečnost; če zanosijo, morajo o tem takoj obvestiti lečečega zdravnika.

Med zdravljanjem je treba uporabljati učinkovit način kontracepcije.

V nekliničnih študijah je bilo dokazano, da ima docetaksel genotoksične učinke in lahko vpliva na plodnost moških (glejte oddelek 5.3).

Dojenje:

Docetaksel je lipofilna snov, vendar ni znano, ali se izloča v materino mleko.

Zaradi možnih neželenih učinkov na dojenčke je treba dojenje med zdravljenjem z docetakselom prekiniti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Podatki o neželenih učinkih, ki so morda ali verjetno povezani z uporabo docetaksela, so bili zbrani pri:

- 1312 bolnikov, ki so v monoterapiji prejeli 100 mg/m² docetaksela, 121 pa jih je prejelo 75 mg/m² docetaksela.
- 258 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom.
- 406 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom.
- 92 bolnicah, ki so prejemale docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom.
- 255 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom.
- 332 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni učinki).
- 1276 bolnikov (744 pri TAX 316 in 532 GEICAM 9805), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni učinki).
- 300 bolnikov z adenokarcinomom želodca (221 bolnikov v III. fazi študije in 79 bolnikov v II. fazi študije), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).
- 174 in 251 bolnikov z rakom glave in vratu, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).

Neželeni učinki so bili opisani po merilih NCI Common Toxicity Criteria (3. stopnja = S3, 3.- 4. stopnja = S3/4, 4. stopnja = S4) in z izrazi COSTART in MedDRA. Opredelitev pogostosti je: zelo pogosto (1/10), pogosto (1/100, do < 1/10); občasno (1/1.000, do < 1/100); redko (1/10.000, do < 1/1.000); zelo redko (< 1/10.000); ni znano (ni možno predvideti iz podatkov, ki so na voljo).

V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Najpogosteje opisani neželeni učinki na sam docetaksel so: nevtropenija (ki je bila reverzibilna in ni bila kumulativna; srednji čas do najmanjšega števila je bil 7 dni, srednje trajanje hude nevtropenije (< 500 celic/mm³) pa 7 dni), anemija, alopecija, navzea, bruhanje, stomatitis, driska in astenija. Izrazitost neželenih učinkov docetaksela se lahko poveča, če se zdravi v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki.

Pri kombinaciji s trastuzumabom so predstavljeni neželeni učinki (vseh stopenj) poročani v > 10 %. V kombinacijski roki s trastuzumabom je prišlo do povečane incidence resnih neželenih učinkov (40 % proti 31 %) in neželenih učinkov stopnje 4 (34 % proti 23 %) v primerjavi z monoterapijo z docetakselom.

Pri kombinaciji s kapecitabinom so predstavljeni najpogostejši z zdravljenjem povezani neželeni učinki (> 5 %), o katerih so poročali v fazi III klinične študije pri bolnicah z rakom dojke z neuspelim zdravljenjem z antraciklini (prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina).

Z docetakselom so pogosto opazali naslednje neželene učinke:

Bolezni imunskega sistema

Preobčutljivostne reakcije so se praviloma pojavile v nekaj minutah po začetku infundiranja docetaksela in so bile ponavadi blage do zmerne. Najpogosteje opisani simptomi so zardevanje, izpuščaj s srbenjem ali brez njega, tiščanje v prsih, bolečine v hrbtu, dispneja ter zvišanje telesne temperature ali mrzlica.

Za hude reakcije so bili značilni hipotenzija in/ali bronhospazem ali generaliziran izpuščaj/eritem (glejte poglavje 4.4).

Bolezni živčevja

Če se pojavijo hudi periferni nevrotoksični učinki, je treba odmerek zmanjšati (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Za blage do zmerne senzorične motnje so značilne parestezije, dizestezije ali bolečina s pekočim občutkom. Glavna značilnost motoričnih motenj je šibkost.

Bolezni kože in podkožja

Pojavljale so se reverzibilne, praviloma blage do zmerne kožne reakcije. Za te reakcije je bil značilen izpuščaj, vključno z lokaliziranimi erupcijami, predvsem na dlaneh in stopalih (vključno z resnim roka/noga sindromom), pa tudi na rokah, obrazu in prsnem košu; pogosto jih je spremljalo srbenje. Erupcije so se ponavadi pojavile v enem tednu po infuziji docetaksela. Redkeje so poročali o hudih simptomih, npr. izpuščajih s poznejšo deskvamacijo, zaradi katerih je bilo treba v redkih primerih zdravljenje z docetakselom prekiniti (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Za hudo prizadetost nohtov so značilni hipo ali hiperpigmentacija in včasih bolečine in oniholiza.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Reakcije na mestu infundiranja so bile praviloma blage; obsegale so hiperpigmentacijo, vnetje, pordelost ali suhost kože, flebitis ali ekztravazacijo oz. otekanje vene.

Zastajanje tekočine je vključevalo pojave, kot so periferni edemi, redkeje plevralni izliv, perikardialni izliv, ascites in povečanje telesne mase. Periferni edemi se ponavadi začnejo na nogah in lahko postanejo generalizirani; telesna masa se lahko poveča za 3 kg ali več. Zastajanje tekočine je kumulativno po incidenci in izrazitosti (glejte poglavje 4.4).

Docetaksel 100 mg/m² v monoterapiji

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki > 10 % bolnikov	Pogosti neželeni učinki > 1 do < 10 % bolnikov	Občasni neželeni učinki > 0,1 do < 1 % bolnikov
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužbe (S3/4: 5,7 %; vključno s sepsa in pljučnico, s smrtnim	Okužba, povezana z nevtropenijo S4 (S3/4: 4,6 %)	

	izidom v 1,7 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija (S4: 76,4 %), anemija (S3/4: 8,9 %), febrilna nevtropenija	Trombocitopenija (S4: 0,2 %)	
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost (S3/4: 5,3 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	Periferna senzorična nevropatija (S3: 4,1 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 4 %), disgevizija (huda: 0,07 %)		
Srčne bolezni		Aritmija (S3/4: 0,7 %)	Srčno popuščanje
Žilne bolezni		Hipotenzija, hipertenzija, krvavitev	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Dispneja (huda: 2,7 %)		
Bolezni prebavil	stomatitis (S3/4: 5,3 %), driska (S3/4: 4 %), navzea (S3/4: 4 %), bruhanje (S3/4: 3 %)	Zaprte (hudo: 0,2 %), bolečine v trebuhu (hude: 1 %), gastrointestinalna krvavitev (huda: 0,3 %)	Vnetje požiralnika (hud: 0,4 %)
Bolezni kože in podkožja	Alopecija, kožna reakcija (S3/4: 5,9 %), spremembe nohtov (hude 2,6 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mialgija (huda: 1,4 %)	Artralgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zastajanje tekočine (hudo: 6,5 %), astenija (huda 11,2 %), bolečine	Reakcija na mestu infundiranja, nekardialne bolečine v prsih (hude 0,4 %)	
Preiskave		Zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (< 5 %), zvečanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 4 %), zvečanje AST S3/4 (< 3 %), zvečanje ALT S3/4 (< 2 %)	

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: krvavitve povezane s trombocitopenijo stopnje 3/4.

Bolezni živčevja

Podatki o reverzibilnosti so na voljo za 35,3 % bolnikov, pri katerih so se po zdravljenju z docetakselom kot monoterapijo v odmerku 100 mg/m² pojavili nevrotoksični učinki. Motnje so spontano izginile v 3 mesecih.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki: en primer alopecije, ki na koncu študije ni bila reverzibilna. 73 % kožnih reakcij je bilo reverzibilnih v 21 dneh.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Mediani kumulativni odmerek do prekinitve zdravljenja je bil več kot 1.000 mg/m² in mediani čas do izginotja zastoja tekočine 16,4 tedna (razpon od 0 do 42 tednov). Zmeren oz. hud zastoj se kasneje pojavi pri bolnikih, ki dobijo premedikacijo (mediani kumulativni odmerek: 818,9 mg/m²), kot pri tistih, ki je ne (mediani kumulativni odmerek: 489,7 mg/m²); vendar je pri nekaterih bolnikih opisan med zgodnjimi cikli zdravljenja.

Docetaksel 75 mg/m² v monoterapiji

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužbe (S3/4: 5 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija (S4: 54,2 %), anemija (S3/4: 10,8 %), trombocitopenija (S4: 1,7 %)	Febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		Preobčutljivost (nobene hude)
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija	
Bolezni živčevja	Periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,8 %)	Periferna motorična nevropatija (S3/4: 2,5 %)
Srčne bolezni		Aritmija (nobene hude)
Žilne bolezni		Hipotenzija
Bolezni prebavil	Navzea (S3/4: 3,3 %), stomatitis (S3/4: 1,7 %), bruhanje (S3/4: 0,8 %), driska (S3/4: 1,7 %)	Zaprte
Bolezni kože in podkožja	Alopecija, kožna reakcija (S3/4: 0,8 %)	Spremembe nohtov (hude 0,8 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Astenija (huda 12,4 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,8 %), bolečine	
Preiskave		Zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (< 2 %)

Docetaxel 75 mg/m² v kombinaciji z doksorubicinom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužba (S3/4: 7,8 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija (S4: 91,7 %), anemija (S3/4: 9,4 %), febrilna nevtropenija, trombocitopenija (S4: 0,8 %)		
Bolezni imunskega sistema		Preobčutljivost (S3/4: 1,2 %)	
Presnovne in prehranske motnje		Anoreksija	
Bolezni živčevja	Periferna senzorična nevropatija (S3: 0,4 %)	Periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Srčne bolezni		Srčno popuščanje, aritmija (nobene hude)	
Žilne bolezni			Hipotenzija
Bolezni prebavil	Navzea (S3/4: 5 %), stomatitis (S3/4: 7,8 %), driska (S3/4: 6,2 %), bruhanje (S3/4: 5 %), zaprtje		
Bolezni kože in podkožja	Alopecija, spremembe nohtov (hude 0,4 %), kožna reakcija (nobene hude)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Astenija (huda: 8,1 %), zastajanje tekočine (hudo: 1,2 %), bolečine	Reakcija na mestu infundiranja	
Preiskave		Zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (< 2,5 %), zvečanje ALT S3/4 (< 2,5 %)	Zvečanje AST S3/4 (1 %), zvečanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (1 %)

Docetaxel 75 mg/m² v kombinaciji z cisplationom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužba (S3/4: 5,7 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija (S4: 51,5 %), anemija (S3/4: 6,9 %), trombocitopenija (S4: 0,5 %)	Febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost (S3/4: 2,5 %)		
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija		
Bolezni živčevja	Periferna senzorična nevropatija (S3: 3,7 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 2 %)		
Srčne bolezni		Aritmija (S3/4: 0,7 %)	Srčno popuščanje
Žilne bolezni		Hipotenzija (S3/4: 0,7 %)	
Bolezni prebavil	Navzea (S3/4: 9,6 %), bruhanje (S3/4: 7,6 %), driska (S3/4: 6,4 %), stomatitis (S3/4: 2 %)	Zaprtje	
Bolezni kože in podkožja	Alopecija, spremembe nohtov (huda: 0,7 %), kožna reakcija (S3/4: 0,2 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mialgija (huda 0,5%)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Astenija (huda: 9,9 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,7 %), zvišana telesna temperatura (S3/4: 1,2 %)	Reakcija na mestu infundiranja, bolečine	
Preiskave		Zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (2,1 %), zvečanje ALT S3/4 (1,3 %)	Zvečanje AST S3/4 (0,5 %), zvečanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (0,3 %)

Docetaksel 100 mg/m² v kombinaciji s trastuzumabom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki > 1 do
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija (S3/4: 32 %), febrilna nevtropenija (vključuje nevtropenijo, povezano z zvišano telesno temperaturo in uporabo antibiotika) ali nevtropenična sepsa	
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija	
Psihiatrične motnje	Nespečnost	
Bolezni živčevja	Parestezije, glavobol, disgevizija, hipestezija	
Očesne bolezni	Močnejše solzenje, konjunktivitis	
Srčne bolezni		Srčno popuščanje
Žilne bolezni	Limfedem	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Epistaksa, faringo-laringealna bolečina, nazofaringitis, dispneja, kašelj, rinoreja	
Bolezni prebavil	Navzea, driska, bruhanje, zaprtje, stomatitis, dispepsija, bolečine v trebuhu	
Bolezni kože in podkožja	Alopecija, eritem, izpuščaj, spremembe nohtov	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mialgija, artralgiya, bolečine v udih, bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Astenija, periferni edemi, pireksija, utrujenost, vnetje sluznice, bolečine, gripi podobna bolezen, bolečine v prsih, mrzlica	Letargija
Preiskave	Povečanje telesne mase	

Srčne bolezni

O simptomatskem srčnem popuščanju so poročali pri 2,2 % bolnikov, ki so dobivali docetaksel in trastuzumab, in pri 0 % bolnikov, ki so dobivali samo docetaksel. V kraku z docetakselom in trastuzumabom je 64 % bolnikov predhodno dobivalo antracikline kot adjuvantno terapijo; v kraku, v katerem so bolniki dobivali samo docetaksel, je bil ta delež 55 %.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: hematoloških toksičnih učinkov je bilo več pri bolnikih, ki so dobivali trastuzumab in docetaksel kot pri tistih, ki so dobivali samo docetaksel (32 % nevtropenije stopnje 3/4 v primerjavi z 22 % po merilih NCI-CTC). Zavedati se je treba, da je to verjetno podcenjen delež, kajti znano je, da docetaksel sam v odmerku 100 mg/m² povzroči nevtropenijo pri 97 % bolnikov, 76 % stopnje 4, na podlagi najnižjega števila celic v krvi. Pri bolnikih, zdravljenih s Herceptinom in docetakselom, je bila večja tudi incidenca febrilne nevtropenije/nevtropenične sepse (23 % v primerjavi s 17 % pri bolnikih, ki so dobivali samo docetaksel).

Docetaxel 75 mg/m² v kombinaciji s kapecitabinom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni		Oralna kandidoza (S3/4: < 1 %)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija (S3/4: 63 %), anemija (S3/4: 10 %)	Trombocitopenija (S3/4: 3 %)
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija (S3/4: 1 %), zmanjšan apetit	Dehidracija (S3/4: 2 %),
Bolezni živčevja	Disgevizija (S3/4: < 1 %), parestezije (S3/4: < 1 %)	Omotica, glavobol (S3/4: < 1 %), periferna nevropatija
Očesne bolezni	Močnejše solzenje	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Faringo-laringealna bolečina (S3/4: 2 %)	Dispneja (S3/4: 1 %), kašelj (S3/4: < 1 %), epistaksa (S3/4: < 1 %)
Bolezni prebavil	Stomatitis (S3/4: 18 %), driska (S3/4: 14 %), navzea (S3/4: 6 %), bruhanje (S3/4: 4 %), zaprtje (S3/4: 1 %), bolečine v trebuhu (S3/4: 2 %), dispepsija	Bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta
Bolezni kože in podkožja	Roka/noga sindrom (S3/4: 24 %) alopecija (S3/4: 6 %), spremembe nohtov (S3/4: 2 %)	Dermatitis, eritematozen izpuščaj (S3/4: < 1 %), obarvanje nohtov, oniholiza (S3/4: 1 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mialgija (S3/4: 2 %), artralgija (S3/4: 1 %)	Bolečine v udih (S3/4: < 1 %), bolečine v hrbtu (S3/4: 1 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Astenija (S3/4: 3 %), pireksija (S3/4: 1 %), utrujenost/šibkost (S3/4: 5 %), periferni edemi (S3/4: 1 %),	Letargija, bolečine
Preiskave		Zmanjšanje telesne mase, zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (9 %)

Docetaxel 75 mg/m² v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužba (S3/4: 3,3 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija (S3/4: 32 %), anemija (S3/4: 4,9 %)	Trombocitopenija, (S3/4: 0,6 %), febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		Preobčutljivost (S3/4: 0,6 %)
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni živčevja	Periferna senzorična nevropatija (S3/4: 1,2 %), disgevizija (S3/4: 0 %)	Periferna motorična nevropatija (S3/4: 0 %)
Očesne bolezni		Močnejše solzenje (S3/4:0,6 %)
Srčne bolezni		Zmanjšanje funkcije levega srčnega prekata (S3/4: 0,3 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Epistaksa (S3/4: 0 %), dispneja (S3/4: 0,6 %), kašelj (S3/4: 0 %)
Bolezni prebavil	Navzea (S3/4: 2,4 %), driska (S3/4: 1,2 %), stomatitis/faringitis (S3/4: 0,9 %), bruhanje (S3/4: 1,2 %)	
Bolezni kože in podkožja	Alopecija, spremembe nohtov (nobenih hudih)	Eksfoliacijski izpuščaj (S3/4: 0,3 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Artralgija (S3/4: 0,3 %), mialgija (S3/4: 0,3 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Utrujenost (S3/4: 3,9 %), zastajanje tekočine (hudo 0,6 %)	

Adjuvantno zdravljenje z zdravilom Docetaksel 75 mg/m² v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom pri bolnicah z rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami (TAX 316) in negativnimi bezgavkami (GEICAM 9805) - kumulativni podatki:

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužba (S3/4: 2,4 %), nevtropenična okužba (S3/4 2,7%).		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Anemija (S3/4: 3 %), nevtropenija (S3/4: 59,2 %), trombocitopenija (S3/4: 1,6 %), febrilna nevtropenija (S3/4: NA)		
Bolezni imunskega sistema		Preobčutljivost (S3/4: 0,6 %)	
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija (S3/4: 1,5 %)		
Bolezni živčevja	Disgevzija (S3/4: 0,6 %), periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,1 %)	Periferna motorična nevropatija (S3/4: 0 %)	Sinkopa (S3/4: 0 %), nevrotoksičnost (S3/4: 0 %); somnolenca (S3/4: 0 %)
Očesne bolezni	Konjunktivitis (S3/4: 0,1 %)	Motnja solzenja (S3/4: < 0,1 %)	
Srčne bolezni		Aritmija (S3/4: 0,2 %)	
Žilne bolezni	Vročinski oblivi (S3/4: 0,5 %)	Hipotenzija (S3/4: 0 %), vnetje žile (S 3/4: 0 %)	Limfedem (S3/4: 0 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Kašelj (S3/4: 0 %)	
Bolezni prebavil	Navzea (S3/4: 5,0 %), stomatitis (S3/4: 6,0 %), bruhanje (S3/4: 4,2 %), driska (S3/4: 3,4 %), zaprtje (S3/4: 0,5 %)	Bolečine v trebuhu (S3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	Alopecija (S3/4: <0.1%), toksični učinki na koži (S3/4: 0,6 %), spremembe nohtov (S3/4: 0,4 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mialgija (S3/4: 0,7 %), artralgiya (S3/4: 0,2 %)		

Motnje reprodukcije in dojk	Amenoreja (S 3/4: NA)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Astenija (S3/4: 10,0 %), vročica (S3/4: NA), periferni edemi (S3/4: 0,2 %)		
Preiskave		Povečanje telesne mase (S3/4: 0 %), zmanjšanje telesne mase (S3/4: 0,2 %)	

Bolezni živčevja

Še prisotno periferno senzorično nevropatijo so pri spremljanju zabeležili pri 12 od 83 bolnicah, ki so imeli periferno senzorično nevropatijo ob koncu kemoterapije.

Srčne bolezni

Opisano je bilo tudi kongestivno srčno popuščanje pri 18 od 1276 bolnicah v obdobju spremljanja. V študijah pri bolnicah s pozitivnimi bezgavkami (TAX 316), je zaradi srčnega popuščanja umrla po ena bolnica v vsakem kraku.

Bolezni kože in podkožja

Še prisotno alopecijo so pri spremljanju zabeležili pri 25 od 736 bolnicah, ki so imeli alopecijo ob koncu kemoterapije.

Motnje reprodukcije in bolezni dojk

Še prisotno amenorejo so pri spremljanju zabeležili pri 140 od 251 bolnicah, ki so imele amenorejo ob koncu kemoterapije.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Še prisotne periferne edeme so pri spremljanju zabeležili pri 18 od 112 bolnicah, ki so imeli periferne edeme ob koncu kemoterapije v študiji TAX 316, limfedem pa je še trajal pri 4 od 5 bolnicah z limfedemom na koncu kemoterapije v študiji GEICAM 9805.

Akutna levkemija / mielodisplastični sindrom

Akutno levkemijo so po mediano 77 mesečnem spremljanju zabeležili pri 1 od 532 (0,2 %) bolnicah, ki so prejemale docetaxel, doksorubicin in ciklofosamid v študiji GEICAM 9805. Nobenih sprememb niso zabeležili pri bolnicah, ki so prejemale fluorouracil, doksorubicin in ciklofosamid. V nobeni izmed preiskovanih skupin pri bolnicah ni bil diagnosticiran mielodisplastični sindrom. Spodnja preglednica kaže, da se je incidenca nevtropenije, febrilne nevtropenije in nevtropeničnih okužb 4. stopnje zmanjšala pri bolnicah, ki so prejemale primarno profilakso z G-CSF, potem ko je ta postala obvezna v kraku TAC - študija GEICAM.

Nevtropenični zapleti pri bolnicah, ki so prejemale TAC z ali brez primarne profilakse z G-CSF (GEICAM 9805)

	Brez primarne profilakse z G-CSF (n = 111) n (%)	S primarno profilakso z G-CSF (n = 421) n (%)
Nevtropenija (4. stopnje)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilna nevtropenija	28 (25,2)	23 (5,5)
Nevtropenična okužba	14 (12,6)	21 (5,0)
Nevtropenična okužba (3.-4. stopnja)	2 (1,8)	5 (1,2)

Docetaxel 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Nevtropenična okužba, okužba (S3/4: 11,7 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Anemija (S3/4: 20,9 %), nevtropenija (S3/4: 83,2 %), trombocitopenija (S3/4: 8,8 %), febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost (S3/4: 1,7)	
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija (S3/4: 11,7 %)	
Bolezni živčevja	Periferna senzorična nevropatija (S3/4: 8,7 %)	Omotica (S3/4: 2,3 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 1,3 %)
Očesne bolezni		Močnejše solzenje (S3/4: 0 %)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		Okvara sluha (S3/4: 0 %)
Srčne bolezni		Aritmija (S3/4: 1,0 %)
Bolezni prebavil	Driska (S3/4: 19,7 %), navzea (S3/4: 16 %), stomatitis (S3/4: 23,7 %), bruhanje (S3/4: 14,3 %)	Zaprte (S3/4: 1,0 %), bolečine v prebavilih (S3/4: 1,0 %), ezofagitis/disfagija/odinofagija (S3/4: 0,7 %)
Bolezni kože in podkožja	Alopecija (S3/4: 4,0 %)	Pruritični izpuščaj (S3/4: 0,7 %), spremembe nohtov (S3/4: 0,7 %), ekfoliacija kože (S3/4: 0 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Letargija (S3/4: 19,0 %), zvišana telesna temperatura (S3/4: 2,3 %), zastajanje tekočine (hudo/smrtno nevarno: 1 %)	

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Febrilna nevtropenija se je pojavila pri 17,2 % bolnikov, nevtropenična okužba pa pri 13,5 % bolnikov, ne glede na uporabo G-CSF. G-CSF so uporabili za sekundarno profilakso pri 19,3 % bolnikov (10,7 % ciklusov). Febrilna nevtropenija se je pojavila pri 12,1 % bolnikov, ki so dobivali profilakso z G-CSF, in pri 15,6 % tistih, ki je niso, nevtropenična okužba pa se je pojavila pri 3,4 % ki so dobivali profilakso z G-CSF, in pri 12,9 % tistih, ki je niso (glejte poglavje 4.2).

Docetaxel 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (za rak glave in vratu)

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužba (S3/4: 6,3 %), nevtropenična okužba		
Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi)		Bolečina zaradi raka (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija (S3/4:76,3 %), anemija (S3/4: 9,2 %), trombocitopenija (S3/4: 5,2 %)	Febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema		Preobčutljivost (brez težjih primerov)	
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija (S3/4: 0,6 %)		
Bolezni živčevja	Disgevzija/parozmija, periferna senzorična nevropatija (S3/4:0,6 %)	Vrtoglavost	
Očesne bolezni		Zvečano solzenje, konjunktivitis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		Okvara sluha	
Srčne bolezni		Miokardna ishemija (S3/4: 1,7 %)	Aritmija (S3/4: 0,6 %)
Žilne bolezni		Venska bolezen (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni prebavil	Navzea (S3/4: 0,6 %), stomatitis (S3/4: 4,0 %), diareja (S3/4: 2,9 %), bruhanje (S3/4: 0,6 %)	Zaprte, ezofagitis/disfagija/odinofagija (S3/4: 0,6 %), bolečine v trebuhu, dispepsija, krvavitev v prebavilih (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni kože in podkožja	Alopecija (S3/4: 10,9 %)	Srbeč izpuščaj, suha koža, luščenje kože (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Mialgija (S3/4: 0,6 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Letargija (S3/4: 3,4 %), pireksija (S3/4: 0,6 %), retenca tekočine, edem		
Preiskave		Povečanje telesne mase	

• Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužba (S3/4: 3,6 %)	Nevtropenična okužba	
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)		Bolečina zaradi raka (S3/4: 1,2 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija (S3/4: 83,5 %), anemija (S3/4: 12,4 %), trombocitopenija (S3/4: 4,0 %), febrilna nevtropenija		
Bolezni imunskega sistema			Preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija (S3/4: 12,0 %)		
Bolezni živčevja	Disgevizija/parozmija (S3/4: 0,4 %), periferna senzorična nevropatija (S3/4: 1,2 %)	Omotica (S3/4: 2,0 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Očesne bolezni		Močnejše solzenje	Konjunktivitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Okvara sluha (S3/4: 1,2 %)		
Srčne bolezni		Aritmija (S3/4: 2,0 %)	Miokardna ishemija
Žilne bolezni			Bolezen ven
Bolezni prebavil	Navzea (S3/4: 13,9 %), stomatitis (S3/4: 20,7 %), bruhanje (S3/4: 8,4 %), driska (S3/4: 6,8 %), ezofagitis/disfagija/odinofagija (S3/4: 12,0 %), zaprtje (S3/4: 0,4 %)	Dispepsija (S3/4: 0,8 %), bolečine v prebavilih (S3/4: 1,2 %), gastrointestinalna krvavitev (S3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	Alopecija (S3/4: 4,0 %), pruritičen izpuščaj	Suha koža, luščenje	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S3/4: 0,4 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Letargija (S3/4: 4,0 %), pireksija (S3/4: 3,6 %), zastajanje tekočine (S3/4: 1,2 %), edemi (S3/4: 1,2 %)		
Preiskave	Zmanjšanje telesne mase		Povečanje telesne mase

Pomarketinške izkušnje

Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi)

Poročali so o zelo redkih primerih akutne mieloične levkemije in mielodisplastičnega sindroma pri uporabi docetaksela v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki in/ali radioterapijo.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Poročali so o supresiji kostnega mozga in drugih neželenih hematoloških učinkih. Poročali so o diseminirani intravaskularni koagulaciji (DIK), pogosto v povezavi s sepsa ali multiorgansko odpovedjo.

Bolezni imunskega sistema

Poročali so o nekaj primerih anafilaktičnega šoka, včasih usodnega.

Bolezni živčevja

Ob uporabi docetaksela so opažali redke primere konvulzij ali prehodne izgube zavesti. Te reakcije se včasih pojavijo med infundiranjem zdravila.

Očesne bolezni

Opisani so bili zelo redki primeri prehodnih motenj vida (bliskanje, bliskajoča svetloba, skotomi), ki so se praviloma pojavili med infundiranjem zdravila in v povezavi s preobčutljivostnimi reakcijami. Po prekinitvi infundiranja so bili reverzibilni. Redko je bilo opisano solzenje s konjunktivitisom ali brez njega ter obstrukcija solzovoda s posledičnim čezmernim solzenjem.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Opisani so bili redki primeri ototoksičnosti, okvar sluha in/ali poslabšanja sluha.

Srčne bolezni

Poročali so o redkih primerih miokardnega infarkta.

Žilne bolezni

Redko so poročali o venskih trombembolijah.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

V redkih primerih so bili opisani akutni respiracijski distress sindrom, intersticijska pljučnica in pljučna fibroza. Pri bolnikih, ki so sočasno dobivali radioterapijo, so bili opisani redki primeri radiacijskega pnevmonitisa.

Bolezni prebavil

Opisani so redki primeri dehidracije zaradi prebavnih motenj, gastrointestinalne perforacije, ishemični kolitis, kolitis in nevtropenični enterokolitis. Opisani so redki primeri ileusa in zapore črevesa.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Opisani so zelo redki primeri hepatitisa, včasih s smrtnim izidom, pri bolnikih z že prej obstoječo boleznijo jeter.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redko so pri zdravljenju z docetakselom poročali o kožnem eritematoznem lupusu in o buloznih erupcijah, npr. o multiformnem eritemu, Stevens-Johnsonovem sindromu, toksični nekrolizi epidermisa. V nekaterih primerih so k nastanku teh sprememb morda pripomogli drugi spremljajoči dejavniki. Pri zdravljenju z docetakselom so poročali o spremembah podobnih sklerodermalnim spremembam. Pred nastankom teh sprememb je ponavadi prisoten periferni limfedem.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redko so poročali o pojavu pomnjenja obsevanja.

Zastoja tekočine niso spremljale akutne epizode oligurije ali hipotenzije. V redkih primerih so poročali o dehidraciji in pljučnem edemu.

4.9 Preveliko odmerjanje

Obstaja nekaj poročil o prevelikem odmerjanju. Za preveliko odmerjanje docetaksela ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika pridržati v specializirani enoti in natančno spremljati njegove vitalne funkcije. Pri prevelikih odmerkih je mogoče pričakovati eksacerbacijo neželenih učinkov. Glavni pričakovani zapleti prevelikega odmerjanja so supresija kostnega mozga, periferni nevrotoksični učinki in mukozitis. Po odkritju prevelikega odmerjanja mora bolnik čim prej dobiti terapevtski G-CSF. Uporabiti je treba še druge ustrezne simptomatske ukrepe, kot je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: taksani, oznaka ATC: L01CD02

Predklinični podatki

Docetaksel je antineoplastična učinkovina, ki deluje tako, da spodbuja povezovanje tubulina v stabilne mikrotubule in zavira njihovo razgrajevanje, kar izrazito zmanjša količino prostega tubulina. Vezava docetaksela na mikrotubule ne spremeni števila protofilamentov.

In vitro docetaksel dokazano zmoti celično mikrotubulno mrežje, nujno za mitotično in interfazno celično delovanje.

In vitro je ugotovljeno, da docetaksel v klonogenih preizkusih deluje citotoksično proti različnim linijam mišjih in človeških tumorskih celic in proti sveže odstranjenim človeškim tumorskim celicam. Docetaksel doseže visoko znotrajcelično koncentracijo in ima dolg čas zadrževanja v celicah. Poleg tega je ugotovljeno, da je docetaksel aktiven na nekaterih, ne pa na vseh celičnih linijah s hiperekprimiranim p-glikoproteinom, ki ga kodira gen za rezistenco proti več zdravilom. *In vivo* docetaksel ni odvisen od sheme in ima širok spekter eksperimentalnega protitumorskega delovanja proti napredovalim mišjim in humanim transplantiranim tumorjem.

Klinični podatki

Rak dojke

Docefrez v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom: adjuvantno zdravljenje

Bolniki z operabilnim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami (TAX 316)

Podatki multicentrične, odprte randomizirane študije podpirajo uporabo docetaksela za adjuvantno zdravljenje od 18 do 70 let starih bolnic z operabilnim rakom dojke, pozitivnimi bezgavkami in seštevkom po Karnofskem $\geq 80\%$. Po stratifikaciji glede na število pozitivnih bezgavk (1-3, 4 ali več) je bilo 1.491 bolnic randomiziranih na prejemanje docetaksela 75 mg/m^2 , apliciranega 1 uro po doksorubicinu 50 mg/m^2 in ciklofosfamidu 500 mg/m^2 (krak TAC), ali na prejemanje doksorubicina 50 mg/m^2 , ki sta mu sledila fluorouracil 500 mg/m^2 in ciklofosfamid 500 mg/m^2 (krak FAC). Obe shemi so aplicirali enkrat na 3 tedne, in sicer 6 ciklov. Docetaksel so aplicirali v 1-urni infuziji, vsa ostala zdravila pa v intravenskem bolusu prvi dan. Bolnice, ki so doživele zapleteno nevtropenijo (febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali okužba), so kot sekundarno profilakso dobile G-CSF. Bolnice v kraku TAC so dobile antibiotično profilakso s ciprofloksacinom 500 mg peroralno dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dan vsakega cikla ali ekvivalentno. V obeh krakih so bolnice s pozitivnimi estrogenskimi in/ali progesteronskimi receptorji po zadnjem ciklu kemoterapije do 5 let dobivale tamoksifen 20 mg na dan. Adjuvantna radioterapija je bila predpisana v skladu z veljavnimi

smernicami v sodelujočih ustanovah. Dobilo jo je 69 % bolnic, ki so prejemale TAC, in 72 % bolnic, ki so prejemale FAC.

Narejena je bila vmesna analiza z mediano 55-mesečnim spremljanjem. Dokazano je bilo, da je preživetje brez bolezni v kraku TAC značilno daljše kot v kraku FAC. Pogostost recidiva pri 5 letih je bila zmanjšana pri bolnicah, ki so prejemale TAC, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale FAC (25 % proti 32 %) t.j. zmanjšanje absolutnega tveganja za 7 % ($p = 0,001$). Tudi celotno preživetje pri 5 letih je bilo značilno povečano pri TAC v primerjavi z FAC (87 % proti 81 %) t.j. zmanjšanje absolutnega tveganja za smrt za 6 % ($p = 0,008$). Podskupine bolnic, zdravljenih s TAC, so analizirali po prospektivno opredeljenih prognostičnih dejavnikih:

Podskupina bolnic		Preživetje brez bolezni			Celotno preživetje		
Št. pozitivnih bezgavk	Število bolnic	Razmerje tveganj*	95 % IZ	P =	Razmerje tveganj*	95 % IZ	P =
celotno	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

*Razmerje tveganj manj kot 1 pomeni, da je TAC povezan z daljšim preživetjem brez bolezni in daljšim celotnim preživetjem kot FAC.

Ugodni učinek TAC ni bil dokazan pri bolnicah s 4 ali več pozitivnimi bezgavkami (37 % populacije) na stopnji vmesne analize. Kaže, da je učinek manj izrazit kot pri bolnicah z 1-3 pozitivnimi bezgavkami. Na tej stopnji analize razmerje med koristjo in tveganjem ni bilo povsem definirano pri bolnicah s 4 ali več pozitivnimi bezgavkami.

Bolnice z operabilnim rakom dojke z negativnimi bezgavkami, primerne za prejetje kemoterapije (GEICAM 9805)

Podatki multicentričnega, odprtega randomiziranega preskušanja podpirajo uporabo zdravila Docetaxel za adjuvantno zdravljenje bolnic z operabilnim rakom dojke z negativnimi bezgavkami, primernih za prejetje kemoterapije. 1060 bolnic je bilo naključno razporejenih na prejetje zdravila Docetaxel 75 mg/m^2 1-uro po doksorubicinu 50 mg/m^2 in ciklofosfamidu 500 mg/m^2 (539 bolnic v kraku TAC), ali na prejetje doksorubicina 50 mg/m^2 , ki sta mu sledila fluorouracil 500 mg/m^2 in ciklofosfamid 500 mg/m^2 (521 bolnic v kraku FAC) kot adjuvantnega zdravljenja operabilnega raka dojke z negativnimi bezgavkami pri bolnicah z velikim tveganjem recidiva po St.-Gallenskih merilih 1998 (velikost tumorja $> 2 \text{ cm}$ in/ali negativni ER in PR in/ali visoka histološka/jedrna stopnja (2. do 3. stopnja) in/ali starost < 35 let). Obe shemi so dajali enkrat na 3 tedne 6 ciklov. Zdravilo Docetaxel je bilo uporabljeno v 1-urni infuziji, vsa druga zdravila pa intravensko 1. dan na tri tedne. Primarna profilaktična uporaba G-CSF je postala v kraku TAC obvezna po randomizaciji 230 bolnic. Incidenca nevtropenije, febrilne nevtropenije in nevtropeničnih okužb 4. stopnje se je zmanjšala pri bolnicah, ki so prejemale primarno profilakso z G-CSF (glejte poglavje 4.8). V obeh krakih so bolnice s tumorji, ki so imeli pozitivne ER in/ali PgR, po zadnjem ciklusu kemoterapije do 5 let prejemale tamoksifen 20 mg enkrat na dan. Adjuvantna radioterapija je bila uporabljenav skladu z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah. Dobilo jo je 57,3% bolnic, ki so prejemale TAC, in 51,2% bolnic, ki so prejemale FAC.

Mediano trajanje spremljanja je bilo 77 mesecev. Preživetje brez bolezni je bilo v kraku TAC dokazano značilno daljše kot v kraku FAC. Prejemnice TAC so imele 32 % manjše tveganje recidiva kot prejemnice FAC (razmerje ogroženosti = 0,68, 95 % IZ (0,49-0,93), $p = 0,01$). Tudi celotno preživetje je bilo v kraku TAC daljše: tveganje smrti je bilo med prejemnicami TAC za 24 % manjše kot med prejemnicami FAC (razmerje ogroženosti = 0,76, 95 % IZ (0,46-1,26), $p = 0,29$). Toda porazdelitev celotnega preživetja se med obema skupinama ni značilno razlikovala.

Podskupine bolnic, zdravljenih s TAC, so analizirali po prospektivno opredeljenih prognostičnih dejavnikih (glejte spodnjo preglednico):

Analize podskupine - adjuvantno zdravljenje bolnic v študiji raka dojke z negativnimi bezgavkami (analiza z-namenom-zdravljenja)

Preživetje brez bolezn

Podskupina bolnic	Število bolnic v skupini s TAC	Razmerje ogroženosti*	95 % IZ
Celotno	539	0,68	0,49-0,93
Starostna kategorija 1			
< 50 let	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 let	279	0,67	0,43-1,05
Starostna kategorija 2			
<35 let	42	0,31	0,11-0,89
≥35 let	497	0,73	0,52-1,01
Stanje hormonskih receptorjev			
Negativno	195	0,7	0,45-1,1
Positivno	344	0,62	0,4-0,97
Velikost tumorja			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histološka stopnja			
1. stopnja (vključuje primere z neocenjeno stopnjo)	64	0,79	0,24-2,6
2. stopnja	216	0,77	0,46-1,3
3. stopnja	259	0,59	0,39-0,9
Menopavzalno stanje			
Pred menopavzo	285	0,64	0,40-1
Po menopavzi	254	0,72	0,47-1,12

*a razmerje ogroženosti Vrednost (TAC/FAC) manj kot 1 pomeni, da je kombinacija TAC povezana z daljšim preživetjem brez bolezn kot kombinacija FAC.

Opravljene so bile eksplorativne analize podskupin glede preživetja brez bolezn pri bolnicah, ki izpolnjujejo St.-Gallenska merila 2009 za kemoterapijo (populacija ZNZ); predstavljene so spodaj

	TAC	FAC	Razmerje ogroženosti (TAC/FAC)	vrednost p
Podskupine	(n=539)	(n=521)	(95% IZ)	
Izpolnjena relativna indikacija za kemoterapijo ^a				
Ne	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Da	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doksorubicin in ciklofosamid
 FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin in ciklofosamid
 IZ = interval zaupanja, ER = estrogenski receptor
 PR = progesteronski receptor

^a Izpolnjena relativna indikacija za kemoterapijo

Razmerje ogroženosti je ocenjeno s Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti in terapevtsko skupino kot faktorjem.

Docetrez v monoterapiji

Z docetakselom sta bili v priporočenem odmerku in shemi 100 mg/m² na 3 tedne opravljeni dve randomizirani primerjalni študiji III. faze, ki sta vključevali bolnice z metastatskim rakom dojke, in sicer 326 bolnic po neuspešnem alkilirajočem in 392 po neuspešnem antraciklinskem zdravljenju.

Pri bolnicah z neuspešnim alkilirajočim zdravljenjem so docetaksel primerjali z doksorubicinom (75 mg/m² na 3 tedne). Docetaksel ni vplival na celotni čas preživetja (docetaksel 15 mesecev, doksorubicin 14 mesecev, $p = 0,38$) niti na čas do napredovanja (docetaksel 27 tednov, doksorubicin 23 tednov, $p = 0,54$), je pa zvečal delež odziva (52 % v prim. s 37 %, $p = 0,01$) in skrajšal čas do odziva (12 tednov v prim. s 23 tedni, $p = 0,007$). Tri bolnice (2 %), ki so prejemale docetaksel, so zdravljenje prekinile zaradi zastajanja tekočine, 15 prejemnic (9 %) doksorubicina pa ga je prekinilo zaradi kardiotskičnih učinkov (trije primeri usodnega kongestivnega srčnega popuščanja).

Pri bolnicah po neuspelem antraciklinskem zdravljenju so docetaksel primerjali s kombinacijo mitomicina C in vinblastina (12 mg/m² na 6 tednov in 6 mg/m² na 3 tedne). Docetaksel je zvečal delež odziva (33 % v prim. z 12 %, $p < 0,0001$), podaljšal čas do napredovanja (19 tednov v prim. z 11 tedni, $p = 0,0004$) in podaljšal celotno preživetje (11 mesecev v prim. z 9 meseci, $p = 0,01$).

Med študijama III. faze se je varnostni profil docetaksela skladal z varnostnim profilom, ugotovljenim v študijah II. faze (glejte poglavje 4.8).

Narejena je bila odprta multicentrična randomizirana študija III. faze za primerjavo monoterapije docetaksela in paklitaksela pri zdravljenju napredovalega raka na dojki pri bolnicah, katerih predhodno zdravljenje je moralo vključevati nek antraciklin. Skupaj 449 bolnic je bilo randomiziranih bodisi na monoterapijo z docetakselom 100 mg/m² v 1-urni infuziji bodisi na paklitaksel 175 mg/m² v 3-urni infuziji. Obe shemi so aplicirali enkrat na 3 tedne.

Docetaksel ni vplival na primarno končno točko, celotni delež odziva (32 % v primerjavi s 25 %, $p = 0,10$), podaljšal pa je mediani čas do napredovanja bolezni (24,6 tedna v primerjavi s 15,6 tedna, $p < 0,01$) in mediano preživetje (15,3 meseca v primerjavi z 12,7 meseca, $p = 0,03$). Med monoterapijo z docetakselom so zabeležili več neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje (55,4 %) kot med terapijo s paklitakselom (23,0 %).

Opravljen je bila ena velika randomizirana študija III. faze, ki je vključevala 429 predhodno nezdravljenih bolnic z metastatsko boleznijo; v njej so kombinacijo doksorubicina (50 mg/m²) in docetaksela (75 mg/m²) (krak AT) primerjali s kombinacijo doksorubicina (60 mg/m²) in ciklofosfamida (600 mg/m²) (krak AC). Obe kombinaciji so aplicirali 1. dan vsakega 3. tedna.

- Čas do napredovanja je bil v kraku AT značilno daljši kot v kraku AC, $p = 0,0138$. Mediana časa do napredovanja je bila v kraku AT 37,3 tedna (95 % IZ: 33,4-42,1) in v kraku AC 31,9 tedna (95 % IZ: 27,4-36,0).
- Celotni delež odziva je bil v kraku AT značilno večji kot v kraku AC, $p = 0,009$. V kraku AT je bil celotni delež odziva 59,3 % (95 % IZ: 52,8-65,9) in v kraku AC 46,5 % (95 % IZ: 39,8-53,2).

V tej študiji so bili v kraku AT pogostejši kot v kraku AC: huda nevtropenija (90 % v prim. z 68,6 %), febrilna nevtropenija (33,3 % v prim. z 10 %), okužbe (8 % v prim. z 2,4 %), driska (7,5 % v prim. z 1,4 %), astenija (8,5 % v prim. z 2,4 %) in bolečine (2,8 % v prim. z 0 %). Po drugi strani je bila huda anemija pogostejša v kraku AC kot v kraku AT (15,8 % v prim. z 8,5 %); pogostejši so bili tudi hudi kardiotskični učinki: kongestivno srčno popuščanje (3,8 % v prim. z 2,8 %), absolutno zmanjšanje LVEF > 20 % (13,1 % v prim. s 6,1 %), absolutno zmanjšanje LVEF > 30 % (6,2 % v prim. z 1,1 %). Do smrti zaradi zastrupitve je prišlo pri 1 bolnici v kraku AT (kongestivno srčno popuščanje) in 4 bolnicah v kraku AC (pri 1 zaradi septičnega šoka, pri 3 zaradi kongestivnega srčnega popuščanja).

V obeh krakih je bila kakovost življenja, ocenjena z vprašalnikom EORTC, med zdravljenjem in poznejšim sledenjem primerljiva in stabilna.

Docetaxel v kombinaciji s trastuzumabom

Docetaxel so v kombinaciji s trastuzumabom raziskali za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, ki so imele na tumorju hiperekspresijo HER2 in prej še niso dobivale kemoterapije za metastatsko bolezen. Stošestinosedeset (186) bolnic je bilo randomiziranih na prejetje docetaksela (100 mg/m²) s trastuzumabom ali brez njega; 60 % bolnic je prej dobilo adjuvantno kemoterapijo na osnovi antraciklinov. Kombinacija docetaksela in trastuzumaba je bila pri bolnicah učinkovita ne glede na to, ali so prej dobile adjuvantne antracikline ali ne. Glavni test za ugotavljanje HER2-pozitivnosti v tej odločilni študiji je bila imunohistokemija (IHK). Manjši del bolnic so testirali z uporabo fluorescenčne hibridizacije *in situ* (FISH). V tej študiji je imelo 87 % bolnic bolezen, ki je bila IHK 3+, 95 % vključenih bolnic pa je imelo bolezen, ki je bila IHK 3+ in/ali FISH-pozitivna. Rezultate o učinkovitosti povzema naslednja tabela:

Parameter	Docetaxel in trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Delež odziva (95 % IZ)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Mediano trajanje odziva (meseči) (95 % IZ)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Mediani ČDN (meseči) (95 % IZ)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Mediano preživetje (meseči) f(95 % IZ)	30,5 ² (26,8-no)	22,1 ² (17,6-28,9)

ČDN = čas do napredovanja; "no" pomeni, ni bilo mogoče oceniti ali še ni doseženo.

¹celotna množica za analizo (z-namenom-zdravljenja) ²ocenjeno mediano preživetje

Docetaxel v kombinaciji s kapecitabinom

Podatki multicentrične, randomizirane, kontrolirane klinične študije III. faze podpirajo uporabo docetaksela v kombinaciji s kapecitabinom za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke po neuspehu citotoksične kemoterapije, ki je vključevala antraciklin. V tej študiji so 255 bolnic randomizirali na zdravljenje z docetakselom (75 mg/m² v 1-urni intravenski infuziji na 3 tedne) in kapecitabinom (1.250 mg/m² dvakrat na dan 2 tedna s sledečim 1-tedenskim premorom). 256 bolnic so randomizirali na zdravljenje z docetakselom samim (100 mg/m² v 1-urni intravenski infuziji na 3 tedne). Preživetje je bilo boljše v kraku s kombinacijo docetaxel + kapecitabin (p = 0,0126). Mediana preživetja je bila 442 dni (docetaxel + kapecitabin) v prim. s 352 dnevi (samo docetaxel). Celotna objektivna deleža odziva v vsej randomizirani populaciji (ocena raziskovalca) sta bila 41,6 % (docetaxel + kapecitabin) in 29,7 % (samo docetaxel), p = 0,0058. Čas do napredovanja boleznij je bil v kraku s kombinacijo docetaxel + kapecitabin boljši (p < 0,0001). Mediana časa do napredovanja je bila 186 dni (docetaxel + kapecitabin) v prim. s 128 dnevi (samo docetaxel).

Nedrobnocelični pljučni rak

Bolniki, predhodno zdravljeni s kemoterapijo z radioterapijo ali brez nje

V študiji III. faze pri predhodno zdravljenih bolnikih sta bila čas do napredovanja (12,3 tedna v prim. s 7 tedni) in celotno preživetje z docetakselom v odmerku 75 mg/m² značilno daljša kot z najboljšo podporno oskrbo. Tudi enoletni delež preživetja je bil z docetakselom značilno daljši (40 %) kot z najboljšo podporno oskrbo (16 %). Bolniki, zdravljeni z docetakselom v odmerku 75 mg/m², so rabili manj morfijskih analgetikov (p < 0,01), nemorfijskih analgetikov (p < 0,01), drugih z boleznijo

povezanih zdravil ($p = 0,06$) in radioterapije ($p < 0,01$) kot tisti, ki so bili deležni najboljše podporne oskrbe.

Pri ocenljivih bolnikih je bil celotni delež odziva 6,8 %, mediana trajanja odziva pa 26,1 tednov.

Docetrez v kombinaciji s platinskimi zdravili pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo

V študiji III. faze so 1.218 bolnikov z neresektabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v stadiju IIIB ali IV, ki so imeli zmogljivost po Karnofskem 70 % ali več in za to bolezen predhodno niso dobivali kemoterapije, randomizirali v tri skupine. Prva je na 3 tedne (TCis) dobivala docetaksel (T) 75 mg/m² v 1-urni infuziji, ki ji je takoj sledil cisplatin (Cis) 75 mg/m² v 30-60 minutah. Druga je na 3 tedne dobivala docetaksel 75 mg/m² v 1-urni infuziji v kombinaciji s karboplatinom (AUC 6 mg/ml·min) v 30-60 minutah, tretja pa na 4 tedne (VCis) vinorelbin (V) 25 mg/m² v 6-10 minutah 1., 8., 15. in 22. dan, ki mu je 1. dan ciklov sledil cisplatin 100 mg/m².

Podatke o preživetju, mediano časa do napredovanja in delež odziva v dveh krakih te raziskave prikazuje naslednja preglednica:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistična analiza
Celotno preživetje (primarna končna točka) mediana preživetja (meseči)	11,3	10,1	Razmerje tveganj: 1,122 [97,2 % IZ: 0,937, 1,342]*
1-letno preživetje (%)	46	41	Razlika zdravljenj: 5,4 %
2-letno preživetje (%)	21	14	[95 % IZ: -1,1, 12,0] Razlika zdravljenj: 6,2 % [95% IZ: 0,2, 12,3]
Mediana časa do napredovanja (tedni):	22,0	23,0	Razmerje tveganj: 1,032 [95 % IZ: 0,876, 1,216]
Celotni delež odziva (%)	31,6	24,5	Razlika zdravljenj: 7,1 % [95 % IZ: 0,7, 13,5]

*: Korigirano za mnogokratne primerjave in prilagojeno za stratifikacijske faktorje (stadij bolezni in predel zdravljenja) na podlagi ocenljive populacije bolnikov.

Sekundarne končne točke so vključevale spremembe bolečin, celotno oceno kakovosti življenja z *EuroQoL-5D*, *Lung Cancer Symptom Scale* in spremembe zmogljivostnega stanja po Karnofskem. Rezultati teh končnih točk so podpirali rezultate primarnih končnih točk.

Za kombinacijo docetaksel/karboplatin v primerjavi z referenčno terapevtsko kombinacijo VCis ni bilo mogoče dokazati niti enakovredne niti neinferiorne učinkovitosti.

Rak prostate

Varnost in učinkovitost docetaksela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom pri bolnikih z metastatskim hormonsko neodzivnim rakom prostate je bila ocenjena v randomizirani multicentrični študiji faze III. V spodnje skupine zdravljenja je bilo randomiziranih skupno 1006 bolnikov z zmogljivostjo po Karnofskem ≥ 60 :

- Docetaksel 75 mg/m² vsake 3 tedne, 10 ciklov.
- Docetaksel 30 mg/m² aplicirano tedensko prvih 5 tednov 6 tedenskega cikla, ki se ponovi v 5-ih ciklih.
- Mitoksantron 12 mg/m² vsake 3 tedne, 10 ciklov.

Vse tri načine zdravljenja so dajali nepretrgoma v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom 5 mg dvakrat na dan.

Končna točka	Docetaksel vsake 3 tedne	Docetaksel vsak teden	Mitoksantron vsake 3 tedne
Število bolnikov	335	334	337
Mediana preživetja (mesece)	18,9	17,4	16,5
95 % IZ	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Razmerje tveganja	0,761	0,912	
95 % IZ	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	
p-vrednost†*	0,0094	0,3624	
Število bolnikov	291	282	300
Odzivnost na PSA**(%)	45,4	47,9	31,7
95 % IZ	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-vrednost*	0,0005	< 0,0001	
Število bolnikov	153	154	157
Odzivnost na bolečino (%)	34,6	31,2	21,7
95 % IZ	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p- vrednost*	0,0107	0,0798	
Število bolnikov	141	134	137
Odzivnost tumorja (%)	12,1	8,2	6,6
95 % IZ	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p- vrednost*	0,1112	0,5853	

† Stratificirani log-rang test

*Meja statistične značilnosti = 0,0175

**PSA: prostatični specifični antigen

Glede na to, da je docetaksel tedensko pokazal nekoliko boljši profil varnosti kot docetaksel vsake tri tedne, je možno, da bi določenim bolnikom koristil docetaksel tedensko.

Med skupinami zdravljenja niso opazovali statističnih razlik po oceni globalnega vprašalnika o kvaliteti življenja («Global Quality of Life«).

Adenokarcinom želodca

Opravljen je bilo multicentrična, odprta, randomizirana študija za oceno varnosti in učinkovitosti docetaksela pri zdravljenju bolnikov z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom na gastroezofagealnem prehodu, ki za metastatsko bolezen še niso prejeli kemoterapije. Skupaj je bilo zdravljenih 445 bolnikov z oceno zmogljivosti po Karnofskem > 70; prejeli so bodisi docetaksel (T) (75 mg/m² 1. dan) v kombinaciji s cisplatinom (C) (75 mg/m² 1. dan) in 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m² na dan, 5 dni), bodisi cisplatin (100 mg/m² 1. dan) in 5-fluorouracil (1000 mg/m² na dan, 5 dni). V kraku s TCF je cikel zdravljenja trajal 3 tedne, v kraku s CF pa 4 tedne. V kraku s TCF je bilo mediano število ciklov na bolnika 6 (razpon: od 1 do 16), v kraku s CF pa 4 (razpon: od 1 do 12). Glavno merilo učinkovitosti je bil čas do napredovanja (ČDN). V kraku s TCF se je tveganje za napredovanje zmanjšalo za 32,1 %, ČDN pa je bil ob tem značilno daljši (p = 0,0004). V kraku s TCF je bilo značilno daljše (p = 0,0201) tudi celotno preživetje, tveganje umrljivosti pa se je zmanjšalo za 22,7 %. Rezultate učinkovitosti povzema spodnja tabela:

Učinkovitost docetaksela pri zdravljenju bolnikov z adenokarcinomom želodca

Končna točka	TCF n = 221	CF n = 224
Mediani ČDN (mesece) (95 % IZ)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Razmerje tveganja (95 % IZ)	1,473 (1,189-1,825)	
*vrednost p	0,0004	

Mediano preživetje (meseči) (95 % IZ)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-letna ocena (%)	18,4	8,8
razmerje tveganja (95 % IZ)	1,293 (1,041-1,606)	
*vrednost p	0,0201	
celotni delež odziva (popolni odziv +delni odziv) (%)	36,7	25,4
vrednost p	0,0106	
napredujoča bolezen kot najboljši celotni odziv (%)	16,7	25,9

*nestratificirani log-rang test

Analiza podskupin po starosti, spolu in rasi dosledno kaže prednost kraka s TCF pred krakom s CF.

Ponovna analiza preživetja, narejena pri medianem času spremljanja 41,6 mesecev, ni več pokazala statistično značilne razlike, čeprav je bila shema s TCF še vedno ugodnejša; pokazala pa je, da so koristi TCF v primerjavi s CF jasno opazne med 18. in 30. mesecem spremljanja.

V celoti pa rezultati kakovosti življenja in klinične koristi dosledno kažejo izboljšanje v kraku s TCF. Pri bolnikih, zdravljenih s TCF, je bil v primerjavi s tistimi, ki so jih zdravili s CF, daljši tako čas do 5 % trajnega poslabšanja splošnega zdravstvenega stanja po vprašalniku QLQ-C30 ($p = 0,0121$) kot čas do trajnega poslabšanja stanja zmogljivosti po Karnofskem ($p = 0,0088$).

Rak glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX323)

Varnost in učinkovitost zdravila docetaksel za indukcijsko zdravljenje bolnikov s skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenjevali v multicentrični odprti randomizirani študiji faze III (TAX323). V tej študiji so 358 bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti po WHO 0 ali 1 randomizirali v enega od dveh terapevtskih krakov. Bolniki v kraku z docetakselom so prejeli docetaksel (T) 75 mg/m², ki mu je sledil cisplatin (P) 75 mg/m², temu pa 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² na dan v obliki neprekinjene infuzije 5 dni. To shemo so uporabljali 4 cikle vsake 3 tedne, če so po 2 ciklih opazili vsaj majhen odziv (> 25 % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije (z najkrajšim presledkom 4 tedne in najdaljšim presledkom 7 tednov) so bolniki, ki jim bolezen ni napredovala, 7 tednov dobivali radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (TPF/RT). Bolniki v primerjalnem kraku so dobili cisplatin (P) 100 mg/m², ki mu je sledil 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² na dan 5 dni. To terapevtsko shemo so uporabljali vsake tri tedne za 4 cikle, če so po 2 ciklih opazili vsaj manjši odziv (> 25 % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije, z minimalnim intervalom 4 tednov in maksimalnim intervalom 7 tednov, so bolniki, katerih bolezen ni napredovala, 7 tednov prejeli radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (PF/RT). Lokoregionalno terapijo z obsevanjem so aplicirali bodisi s konvencionalno frakcijo (1,8 Gy - 2,0 Gy enkrat na dan, 5 dni na teden v celotnem odmerku 66 do 70 Gy), ali s pospešenimi/ hiperfrakcioniranimi shemami obsevalnega zdravljenja (dvakrat na dan, z minimalnim intervalom med frakcijama 6 ur, 5 dni na teden). Za pospešene sheme so priporočili celotni odmerek 70 Gy, za hiperfrakcionirane sheme pa 74 Gy. Kirurška resekcija je bila dovoljena po kemoterapiji, pred radioterapijo ali po njej. Bolniki na kraku TPF so prejeli antibiotično profilakso s ciprofloksacinom v odmerku 500 mg peroralno dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dne vsakega cikla, ali enakovredno profilakso. Primarni končni cilji v tej študiji, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), je bilo signifikantno daljše na kraku TPF kot na kraku PF, $p = 0,0042$ (mediano PFS: 11,4 proti 8,3 meseca), celotni mediani čas spremljanja pa je bil 33,7 meseca. Tudi mediano celotno preživetje (OS) je bilo signifikantno daljše na kraku TPF kot na kraku PF (mediano OS: 18,6 proti 14,5 mesecev) z 28 % zmanjšanjem tveganja smrti, $p = 0,0128$. Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v spodnji tabeli:

Učinkovitost zdravila docetaksel za indukcijsko zdravljenje bolnikov z inoperabilnim lokalno

Končna točka	Docetaksel+ Cis+5-FU n = 177	Cis+5-FU n = 181
Mediano preživetje brez napredovanja bolezni (mesece) (95 % IZ)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Popravljenost razmerje tveganja (95 % IZ) *p-vrednost	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Mediano preživetje (mesece) (95 % IZ)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Razmerje tveganja (95 % IZ) **p-vrednost	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Najboljši celotni odziv na kemoterapijo (%) (95 % IZ) ***p-vrednost	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Najboljši celotni odziv na proučevano zdravljenje [kemoterapija +/- radioterapija] (%) (95 % IZ) ***p-vrednost	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Mediano trajanje odziva na kemoterapijo ± radioterapijo (mesece) (95 % IZ)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Razmerje tveganja (95 % IZ) **p-vrednost	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Razmerje tveganj manj kot 1 je v prid kombinaciji docetaksel + cisplatin + 5-FU

*Model po Cox-u (prilagoditev glede na mesto primarnega tumorja, klinični stadij T in N in stanje zmogljivosti po WHO)

**Log-rank test

***Hi - kvadrat test

Parametri kvalitete življenja

Pri bolnikih, zdravljenih s TPF, se je lestvica globalnega zdravja signifikantno manj poslabšala kot pri tistih, ki so bili zdravljeni s PF (p = 0,01, uporabljena je bila lestvica EORTC QLQ-C30).

Parametri klinične koristnosti

Lestvica stanja zmogljivosti s podlestvicama za glavo in vrat (PSS-HN), namenjenima merjenju razumljivosti govora, sposobnosti uživanja hrane na javnem mestu in normalnosti hrane, je signifikantno govorila v korist TPF v primerjavi s PF.

Mediani čas do prvega poslabšanja stanja zmogljivosti po WHO je bil signifikantno daljši v kraku TPH kot v kraku PF. Lestvica intenzivnosti bolečine se je med zdravljenjem izboljšala v obeh skupinah, kar kaže na ustrezno zdravljenje bolečine.

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX324)

Varnost in učinkovitost docetaksela za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenili v randomizirani multicentrični odprti študiji III. faze (TAX324). V tej študiji so 501 bolnika z lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po WHO randomizirali v enega od dveh krakov.

Študijska populacija je obsegala bolnike s tehnično neresektabilno boleznijo, bolnike z majhno verjetnostjo kirurške ozdravitve in bolnike, ki so stremeli k ohranitvi organov. Vrednotenje učinkovitosti in varnosti je obravnavalo izključno točko preživetja, uspeha ohranitve organov ni obravnavalo. Bolniki v kraku z docetakselom so dobili docetaksel (T) 75 mg/m^2 v intravenski infuziji 1. dan, ki mu je sledil cisplatin (P) 100 mg/m^2 v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ od 1. do 4. dneva. Cikluse so ponavljali 3 cikluse vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili kemoradioterapijo (KRT) po protokolu (TPF/KRT). Bolniki v primerjalnem kraku so dobivali cisplatin (P) 100 mg/m^2 v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji 1. dan in nato stalno intravensko infuzijo 5-fluorouracila (F) $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ od 1. do 5. dneva. Cikluse so ponavljali 3 cikluse vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili KRT po protokolu (PF/KRT).

Bolniki v obeh terapevtskih krakih so po indukcijski kemoterapiji dobili 7 tednov kemoradioterapije; najkrajši presledek je bil 3 tedne in ne več kot 8 tednov po začetku zadnjega ciklusa (22. do 56. dan zadnjega ciklusa). Med radioterapijo so vsak teden dobili karboplatin (AUC 1,5) v enourni intravenski infuziji do največ 7 odmerkov. Bolnike so obsevali z megavoltažno opremo s fracioniranjem enkrat na dan (2 Gy na dan, 5 dni na teden 7 tednov, tako da je bil celotni odmerek 70-72 Gy). Operacija na primarnem mestu bolezni in/ali vratu je prišla v poštev kadarkoli po koncu kemoradioterapije. Vsi bolniki v kraku z docetakselom so profilaktično dobili antibiotike. Primarna končna točka učinkovitosti v raziskavi je bilo celotno preživetje (CP). CP je bilo značilno daljše (log-rang test, $p = 0,0058$) pri shemi z docetakselom kot s PF (mediano CP: shema z docetakselom 70,6, PF 30,1 meseca). Ob tem so pri shemi z docetakselom ugotovili tudi 30 % zmanjšanje tveganja umrljivosti v primerjavi s PF (razmerje ogroženosti (OR) = 0,70, 95 % interval zaupanja (IZ) = 0,54-0,90); celotni mediani čas spremljanja je bil 41,9 meseca. Sekundarna končna točka, preživetje brez napredovanja (PBN), je pokazala 29 % zmanjšanje tveganja za napredovanje ali smrt ter 22-mesečno izboljšanje medianega PBN (35,5 mesecev pri TPF in 13,1 pri PF). Tudi to je bilo statistično značilno: RO 0,71, 95 % IZ 0,56-0,90, log-rang test $p = 0,004$. Rezultate učinkovitosti prikazuje spodnja tabela:

Učinkovitost docetaksela v indukcijskem zdravljenju bolnikov z lokalno napredovalim SCCHN
(analiza z-namenom-zdravljenja)

Končna točka	Docetaksel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Mediano celotno preživetje (meseči) (95 % IZ) Razmerje ogroženosti: (95 % IZ) *Vrednost p	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Mediano PBN (meseči) (95 % IZ) Razmerje ogroženosti: (95 % IZ) **Vrednost p	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6-20,2)
	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Najboljši celotni odziv (CR + PR) na kemoterapijo (%) (95 % IZ)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
Vrednost p	0,070	
Najboljši celotni odziv (CR + PR) na raziskovano terapijo [kemoterapija +/- kemoradioterapija] (%) (95 % IZ)	76,5 (70,8 – 81,5)	71,5 (65,5 – 77,1)
Vrednost p	0,209	

Razmerje ogroženosti manj kot 1 pomeni prednost kombinacije docetaksel + cisplatin + fluorouracil

*Nekorigirani log-rang test

**Nekorigirani log-rang test, nekorigiran za multiple primerjave

***Test hi-kvadrat, nekorigiran za multiple primerjave

NP - ni podatka

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko docetaksela so ocenili pri onkoloških bolnikih po uporabi 20-115 mg/m² v študijah I. faze. Kinetični profil docetaksela ni odvisen od odmerka in se sklada s trirazdelčnim farmakokinetičnim modelom, pri čemer je razpolovni čas faze a 4 minute, P 36 minut in y 11,1 ure. Pozna faza je deloma posledica razmeroma počasnega prehajanja docetaksela iz perifernega prostora. Po aplikaciji odmerka 100 mg/m² v enourni infuziji je bila povprečna največja koncentracija v plazmi 3,7 (ig/ml, ustrezna AUC pa 4,6 h.[^]g/ml. Povprečni celotni telesni očistek je bil 21 l/h/m², volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa 113 l. Interindividualno variiranje celotnega telesnega očistka je bilo približno 50 %. Docetaksel je v več kot 95 % vezan na plazemske beljakovine.

Pri treh onkoloških bolnikih so opravili študijo s ^{14}C -docetakselom. Docetaksel se je po oksidacijski presnovi terc-butilestrske skupine s posredovanjem citokroma P450 v sedmih dneh izločil v urin in blato. Na račun urinskega izločanja je šlo približno 6 %, na račun fekalnega pa 75 % aplicirane radioaktivnosti. Približno 80 % radioaktivnosti v blatu se izloči v prvih 48 urah v obliki enega pomembnega in treh manj pomembnih neaktivnih presnovkov; zelo malo zdravila se izloči nespremenjenega.

Farmakokinetične analize docetaksela na populaciji so opravili pri 577 bolnikih. Z modelom dobljeni farmakokinetični parametri so bili zelo blizu parametrom, ocenjenim v študijah I. faze. Starost in spol bolnika nista spremenila farmakokinetike docetaksela. Pri majhnem številu bolnikov ($n = 23$) z biokemičnimi izvidi, ki so nakazovali blago do zmerno okvaro jetrne funkcije (ALT, AST $> 1,5$ -kratna ULN hkrati z alkalno fosfatazo $> 2,5$ -kratno ULN), se je celotni očistek v povprečju zmanjšal za 27 % (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z blagim do zmernim zastajanjem tekočine se očistek docetaksela ni spremenil; za bolnike s hudim zastajanjem tekočine podatkov ni.

V kombinaciji uporabljeni docetaksel ne vpliva ne na očistek doksorubicina ne na koncentracijo doksorubicinola (presnovka doksorubicina) v plazmi. Docetaksel, doksorubicin in ciklofosamid pri sočasni aplikaciji ne vplivajo na farmakokinetiko drug drugega.

Študija I. faze za oceno učinka kapecitabina na farmakokinetiko docetaksela in obratno ni odkrila, da bi kapecitabin vplival na farmakokinetiko docetaksela (C_{\max} in AUC), ali da bi docetaksel vplival na farmakokinetiko 5'-DFUR, pomembnega presnovka kapecitabina.

Očistek docetaksela v kombinaciji s cisplatinom je bil podoben kot po monoterapiji. Farmakokinetični profil cisplatina, uporabljenega kmalu po infuziji docetaksela, je podoben kot po uporabi samega cisplatina.

Kombinacija docetaksela, cisplatina in 5-fluorouracila pri 12 bolnikih s čvrstimi tumorji ni vplivala na farmakokinetiko vsakega posameznega zdravila.

Učinek prednizona na farmakokinetiko docetaksela, ki so ga aplicirali s standardno premedikacijo z deksametazonom so študirali pri 42 bolnikih. Opaziti ni bilo nobenih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogeni potencial docetaksela ni raziskan.

Dokazano je, da je docetaksel mutagen v mikronukleusnem in kromosomskem aberacijskem testu na celicah CHO-K1 *in vitro* ter v mikronukleusnem testu pri miših *in vivo*. Ni pa izzval mutagenosti v Amesovem testu ali preskusu genske mutacije CHO/HGPRT. Ti izsledki se skladajo s farmakološkim delovanjem docetaksela.

Neželene učinke na moda, opisani v študijah toksičnosti na glodalcih, nakazujejo, da lahko docetaksel prizadene moško plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vehikel:

Brezvodni etanol
Polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6

Ne uporabljajte opreme ali naprav iz PVC-ja. Zdravilo Docefrez ni kompatibilno z opremo ali napravami iz PVC-ja.

6.3 Rok uporabnosti

Viala

24 mesecev

Pripravljena raztopina

Pripravljena raztopina vsebuje 24 mg/ml docetaksela in jo je treba uporabiti takoj po pripravi.

Vendar je dokazano, da je pripravljena rekonstituirana raztopina fizično in kemično stabilna 8 ur, če je shranjena pri temperaturi med 2 °C in 8 °C ali pod 25 °C, končna raztopina pa 4 ure, če je shranjena pri temperaturi do 25 °C .

Iz mikrobiološkega vidika pa je treba pripravljeno raztopino uporabiti takoj. Če raztopine ne uporabimo takoj, so ustrezen rok uporabe in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika. praviloma to ni dlje od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če sta bili rekonstitucija in nadaljnje redčenje izvedeno v nadzorovanih in ustreznih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (od 2°C do 8°C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini, da jo zaščitite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanje pripravljenega in razredčenega zdravila glejte poglavje

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Docefrez, 20 mg/0.5 ml, prašek in vehikel za pripravo koncentrata za raztopino za infundiranje

Viala s praškom:

5-mililitrska viala iz prozornega stekla tipa 1 s sivim brombutilnim zamaškom in temnozeleno aluminijasto zaporko.

Viala z vehiklom:

1-mililitrska viala iz prozornega stekla tipa 1 s sivim brombutilnim zamaškom in temnomodro aluminijasto zaporko.

V vsakem pakiranju je :

- viala z enim odmerkom praška, to je 20 mg docetaksela (plus 22% dodatka celotni vsebini: 24,4 mg) in
- viala z enim odmerkom vehikla, to je 1 ml vehikla za zdravilo Docefrez

Dodatek vsebine v viali zagotavlja, da je mogoče po redčenju s celotnim volumnom viala z vehiklom iz viala izvleči najmanjši (ekstraktabilen??) volumen pripravljenega koncentrata z 20 mg oziroma 80 mg docetaksela.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Docetaksel je antineoplastično sredstvo, zato je tako kot pri ravnanju z drugimi morebitno citotoksičnimi učinkovinami potrebna previdnost pri pripravi raztopin docetaksela. V vseh korakih

uporabite ustrezno aseptično tehniko.

Če pride prašek, pripravljen koncentrat ali raztopina docetaksela za infundiranje v stik s kožo, jo je treba takoj in temeljito umiti z milom in vodo. Če pride prašek, pripravljen koncentrat ali raztopina docetaksela za infundiranje v stik s sluznico, jo je treba takoj in temeljito sprati z vodo.

Pred uporabo je treba pripravljen koncentrat in raztopino za infundiranje pregledati. Če raztopina vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.

Ne uporabljajte opreme ali naprav iz PVC-ja. Zdravilo Docefrez ni kompatibilno z opremo ali napravami iz PVC-ja.

Prašek in vehikel Docefrez za pripravo koncentrata za raztopino za infundiranje sta namenjena za enkratno uporabo.

Navodila za pripravo raztopine

Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, utegne biti potrebna več kot ena viala. Primer: za odmerek 140 mg docetaksela bi potrebovali eno 80-miligramsko pakiranje in tri 20-miligramska pakiranja. Ustrezno število vial s praškom Docefrez pustite stati na sobni temperaturi (od 15°C do 25°C) 5 minut. Z injekcijsko brizgo z nameščeno iglo izvlecite celotno vsebino ustrezne viala z vehiklom za Docefrez in jo vbrizgajte v ustrezne viala s praškom Docefrez.

Dobro pretresite, da se prašek popolnoma raztopi (prašek se bo raztopil v manj kot 90 sekundah). Pripravljena raztopina vsebuje približno 24 mg/ml docetaksela in jo je treba uporabiti takoj po pripravi.

Priprava koncentrata za raztopino za infundiranje

Po pripravi vsebuje vsaka viala izvlečeno količino koncentrata, približno 0,84 ml, kar ustreza približno 20 mg docetaksela.

Po pripravi vsaka viala vsebuje izvlečljivo količino pribl. 3,36 ml koncentrata, ki ustreza pribl. 80 mg docetaksela.

Z graduiranimi injekcijskimi brizgami z iglo izvlecite količino koncentrata (24 mg/ml docetaksela), ki ustreza potrebnemu odmerku (mg) za bolnika (iz ustreznega števila vial).

To količino koncentrata je treba injicirati v 250-mililitrsko infuzijsko vrečko ali steklenico, v kateri je bodisi 5-odstotna raztopina glukoze (50 mg/ml) ali 0,9-odstotna raztopina natrijevega klorida (9 mg/ml) za infundiranje.

Če je potreben odmerek docetaksela večji od 200 mg, uporabite več infuzijskega vehikla, tako da končna koncentracija v raztopini za infundiranje ne preseže koncentracije docetaksela 0,74 mg/ml.

Raztopino v infuzijski vrečki ali steklenici lahko ročno premešate z nagibanjem sem in tja.

Odmerjanje

Infuzijsko raztopino docetaksela je treba uporabiti v 4 urah, aplicirati pa jo je potrebno aseptično v 1 urni infuziji, pri sobni temperaturi in pri normalni osvetlitvi.

Odlaganje

Neuporabljeno zdravilo in ves odpadni material je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp
Nizozemska
tel: +31-23-5685501
faks: +31-23-5685505

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/10/630/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Date of first authorisation: 10 maj 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o izdelku so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) na naslovu <http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Docefrez, 80 mg, prašek in vehikel za pripravo koncentrata za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka viala z enim odmerkom v obliki praška vsebuje 80 mg docetaksela (brez vode).

Po pripravi vsebuje 1 ml koncentrata 24 mg docetaksela.

Pomožne snovi: vehikel vsebuje 35,4 % (m/m) etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za pripravo koncentrata za raztopino za infundiranje.

Beli liofiliziran prašek.

Vehikel je viskozna, bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rak dojke

Docefrez je v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom indiciran za adjuvantno zdravljenje bolnic:

- z operabilnim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami
- z operabilnim rakom dojke z negativnimi bezgavkami.

Pri bolnikih z operabilnim rakom dojke z negativnimi bezgavkami mora biti adjuvantno zdravljenje omejeno na bolnike, primerne za prejemanje kemoterapije v skladu z mednarodno sprejetimi merili za primarno zdravljenje zgodnjega raka dojke (glejte poglavje 5.1).

Docefrez v kombinaciji z doksorubicinom je indiciran za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki zaradi te bolezni še niso prejemale citotoksične terapije.

Docefrez v monoterapiji je indiciran za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, pri katerih predhodna citotoksična terapija ni bila uspešna. Predhodna kemoterapija bi morala vključevati antraciklin ali alkilirajočo učinkovino.

Docefrez je indiciran v kombinaciji s trastuzumabom za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, katerih tumorji imajo čezmerno izražen HER2 in ki predhodno niso bile zdravljene s kemoterapijo za metastatsko bolezen.

Docefrez v kombinaciji s kapecitabinom je indiciran za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke po neuspehu citotoksične kemoterapije. Predhodna kemoterapija bi morala vključevati antraciklin.

Nedrobnocelični pljučni rak

Docefrez je indiciran za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, pri katerih predhodna kemoterapija ni bila uspešna.

Docefrez v kombinaciji s cisplatinom je indiciran za zdravljenje neresektabilnega, lokalno napredovelega ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka pri bolnikih, ki zaradi te bolezni še niso dobivali kemoterapije.

Rak prostate

Docefrez je v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom indiciran za zdravljenje bolnikov z metastatskim hormonsko neodzivnim rakom prostate.

Adenokarcinom želodca

Docefrez je v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom indiciran za zdravljenje bolnikov z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom na gastroezofagealnem prehodu, ki predhodno še niso bili zdravljeni s kemoterapijo za metastatsko bolezen.

Rak glave in vratu

Docefrez je v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom indiciran za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Docetaksel se sme uporabljati le v enotah, specializiranih za citotoksično kemoterapijo in samo pod nadzorom zdravnika, izkušenega na področju onkološke kemoterapije (glejte poglavje 6.6).

Priporočeno odmerjanje

Pri zdravljenju raka dojke, nedrobnoceličnega pljučnega raka, raka želodca ter raka glave in vratu lahko kot premedikacijo dajemo peroralne kortikosteroide, kot je deksametazon 16 mg na dan (npr. 8 mg dvakrat dnevno) v trajanju treh dni, in sicer 1 dan pred aplikacijo docetaksela, razen v primeru kontraindikacij (prosimo, glejte poglavje 4.4). Profilaktični G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor, granulocitne kolonije stimulirajoči faktor) se lahko uporabi za ublažitev tveganja hematološke toksičnosti.

Pri zdravljenju raka prostate, v primeru sočasne uporabe prednizona ali prednizolona, je priporočena premedikacija peroralni deksametazon 8 mg, 12 ur, 3 ure in 1 uro pred infuzijo docetaksela (prosimo, glejte poglavje 4.4).

Docetaksel apliciramo v enourni infuziji vsake tri tedne.

Rak dojke

Pri dopolnilnem zdravljenju operabilnega raka dojke s pozitivnimi in negativnimi bezgavkami je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m², apliciran eno uro po doksorubicinu 50 mg/m² in ciklofosfamidu 500 mg/m² vsake tri tedne v 6 ciklih (TAC režim) (glejte tudi Prilagajanje odmerka med zdravljenjem). Za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke je priporočeni odmerek docetaksela v monoterapiji 100 mg/m². Kot zdravljenje prvega izbora se docetaksel 75 mg/m² daje v kombinaciji z doksorubicinom (50 mg/m²).

Za kombinacijo s trastuzumabom je priporočeni odmerek docetaksela 100 mg/m² vsake tri tedne, s tedensko aplikacijo trastuzumaba. V študiji osrednjega pomena so s prvo infuzijo docetaksela začeli dan po prvem odmerku trastuzumaba. Nadaljnji odmerki docetaksela so bili aplicirani nemudoma po zaključku infuzije trastuzumaba, če so bolniki predhodni odmerek trastuzumaba dobro prenašali. Za odmerjanje in dajanje trastuzumaba prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila trastuzumaba.

V kombinaciji s kapecitabinom je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m^2 na tri tedne, kombiniran s kapecitabinom 1.250 mg/m^2 dvakrat na dan (v 30 minutah po obroku) 2 tedna, čemur sledi 1-tedenski premor. Za izračun odmerka kapecitabina glede na telesno površino glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina.

Nedrobnocelični pljučni rak

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo, je priporočena shema odmerjanja docetaksel v odmerku 75 mg/m^2 , ki mu takoj sledi cisplatin v odmerku 75 mg/m^2 , apliciran 30-60 minut. Za zdravljenje po neuspehu predhodne, na platini osnovane kemoterapije, je priporočeni odmerek 75 mg/m^2 v monoterapiji.

Rak prostate

Priporočeno odmerjanje docetaksela je 75 mg/m^2 . Prednizon ali prednizolon v odmerku 5 mg dvakrat na dan dajemo nepretrgoma (prosimo, glejte poglavje 5.1).

Adenokarcinom želodca

Priporočeni odmerek docetaksela je 75 mg/m^2 v 1-urni infuziji, ki mu sledi cisplatin 75 mg/m^2 v 1- do 3-urni infuziji (oboje samo 1. dan); temu sledi 5-fluorouracil 750 mg/m^2 na dan v 24-urni stalni infuziji 5 dni, z začetkom ob koncu infuzije cisplatina. Terapija se ponavlja na tri tedne. Pred aplikacijo cisplatina morajo bolniki dobiti premedikacijo z antiemetiki in ustrezno hidracijo. Za zmanjšanje tveganja za hematološke toksične učinke je treba profilaktično uporabiti G-CSF (glejte Prilaganje odmerjanja med zdravljenjem).

Rak glave in vratu

Bolniki morajo dobiti premedikacijo z antiemetiki in primerno hidracijo (pred in po dajanju cisplatina). Za zmanjšanje tveganja za hematološke toksične učinke se lahko profilaktično uporabi G-CSF. Vsi bolniki v kraku z docetakselom TAX 323 in TAX 324 raziskav so prejeli antibiotično profilakso.

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX323)

Za indukcijsko zdravljenje inoperabilnega lokalno napredovalega skvamoznoceličnega karcinoma glave in vratu (SCCHN - squamous cell carcinoma of the head and neck), je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m^2 v obliki enourne infuzije, ki ji sledi cisplatin 75 mg/m^2 , infundiran 1 uro dolgo, prvega dne, temu pa sledi 5-fluorouracil v obliki neprekinjene infuzije v odmerku 750 mg/m^2 na dan pet dni. Ta terapevtska shema se uporablja vsake 3 tedne po 4 cikle. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti radioterapijo.

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)

Za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim (neresektabilen, majhna verjetnost kirurške ozdravitve, ohranitev organa) skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) je priporočen odmerek docetaksela 75 mg/m^2 v obliki enourne intravenske infuzije 1. dne, ki mu sledi cisplatin 100 mg/m^2 v 30-minutni do 3-urni infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ od 1. do 4. dneva. Ta terapevtska shema se uporablja vsake 3 tedne po 3 cikle. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti še kemoradioterapijo.

Za spremembe odmerkov cisplatina in 5-fluorouracila glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Prilaganje odmerka med zdravljenjem

Splošno

Docetaksel je treba aplicirati, ko je število nevtrofilcev $\geq 1.500 \text{ celic/mm}^3$.

Pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z docetakselom doživeli febrilno nevtropenijo, zmanjšanje števila nevtrofilcev na < 500 celic/mm³ za več kot en teden, hude ali kumulativne kožne reakcije ali hudo periferno nevropatijo, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 100 mg/m² na 75 mg/m² oz. s 75 na 60 mg/m². Če bolnik tudi pri odmerku 60 mg/m² še doživlja te reakcije, je treba zdravljenje prekiniti.

Adjuvantna terapija raka dojke

Pri bolnicah, ki prejemajo adjuvantno zdravljenje raka dojke z docetakselom, doksorubicinom in ciklofosfamidom (TAC), pride v poštev profilaksa z G-CSF. Bolnicam, ki se jim pojavi febrilna nevtropenija in/ali nevtropenična okužba, je treba odmerek docetaksela v vseh nadaljnjih ciklikih zmanjšati na 60 mg/m² (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Bolnicam, pri katerih se razvije stomatitis 3. ali 4. stopnje, moramo odmerek zmanjšati na 60 mg/m².

V kombinaciji s cisplatinom

Bolnikom, ki uvodoma dobijo docetaksel v odmerku 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom in imajo v predhodnem ciklusu zdravljenja najmanjše število trombocitov < 25.000 celic/mm³, bolnikom, ki doživijo febrilno nevtropenijo, in bolnikom z resnimi nehematološkimi toksičnimi učinki je treba odmerek docetaksela v naslednjih ciklikih zmanjšati na 65 mg/m². Za prilagoditve odmerjanja cisplatina glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

V kombinaciji s kapecitabinom

- Za prilagoditve odmerka kapecitabina glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina.
- Pri bolnikih, pri katerih se prvič pojavijo toksični učinki 2. stopnje, ki trajajo še v času naslednjega zdravljenja z docetakselom/kapecitabinom, zdravljenje odložite, dokler se ne zmanjšajo na stopnjo od 0 do 1 ter znova uporabite 100 % izvirnega odmerka.
- Pri bolnikih, pri katerih se drugič pojavijo toksični učinki 2. stopnje ali prvič učinki 3. stopnje kadarkoli med ciklusom zdravljenja, zdravljenje odložite, dokler se ne zmanjšajo na stopnjo od 0 do 1, nato zdravljenje nadaljujte z docetakselom 55 mg/m².
- V primeru vsakega ponovnega pojava toksičnih učinkov ali pojava toksičnih učinkov 4. stopnje, odmerek docetaksela prekinite.

Za prilagajanje odmerka trastuzumaba prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

V kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom

Če se kljub uporabi G-CSF pojavi febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali nevtropenična okužba, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 75 na 60 mg/m². Če se pojavijo nadaljnje epizode zapletene nevtropenije, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 60 na 45 mg/m². V primeru trombocitopenije 4. stopnje je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 75 na 60 mg/m². Bolniki ne smejo znova dobiti ciklusov docetaksela, dokler se število nevtrofilcev ne poveča na > 1.500 celic/mm³ in število trombocitov na > 100.000 celic/mm³. Če ti toksični učinki trajajo, zdravljenje prekinite (glejte poglavje 4.4).

Priporočene prilagoditve odmerka v primeru toksičnih učinkov pri bolnikih, ki prejemajo docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (5-FU):

Toksičen učinek	Prilagoditev odmerka
Driska 3. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %. Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.
Driska 4. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerka docetaksela in 5-FU za 20 %. Drugi pojav: prekinite zdravljenje.
Stomatitis/mukozitis 3. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %. Drugi pojav: med vsemi naslednjimi cikliki opustite le 5-FU. Tretji pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.
Stomatitis/mukoziti s 4. stopnje	Prvi pojav: med vsemi naslednjimi cikliki opustite le 5-FU. Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.

Za prilagoditve odmerjanja cisplatina in 5-fluorouracila glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti obeh zdravil.

V ključni SCCHN študiji pri bolnikih, pri katerih se je pojavila komplicirana nevtropenija (ki vključuje dolgotrajno nevtropenijo, fibrilno nevtropenijo ali okužbo), je bilo priporočeno, naj se v vseh naslednjih ciklih za profilaktično kritje (na primer med 6. in 15. dnem) uporablja G-CSF.

Posebne skupine bolnikov:

Bolniki z okvaro jeter

Glede na farmakokinetične podatke o monoterapiji z docetakselom v odmerku 100 mg/m^2 je priporočljivi odmerek docetaksela za bolnike, ki imajo transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno zgornjo mejo normalnega območja (ULN) in alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ULN, 75 mg/m^2 (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih, ki imajo serumski bilirubin $> \text{ULN}$ in/ali ALT in AST $> 3,5$ -kratno ULN ter hkrati alkalno fosfatazo > 6 -kratno ULN, ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka; pri teh bolnikih se docetaksela ne sme uporabljati, če ni strogo indiciran.

V ključni klinični študiji docetaksela v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri bolnikih z adenokarcinomom želodca so izključili bolnike z ALT in/ali AST $> 1,5 \times \text{ULN}$ ter hkrati alkalno fosfatazo $> 2,5 \times \text{ULN}$ in bilirubinom $> 1 \times \text{ULN}$; pri teh bolnikih ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka in docetaksela se ne sme uporabljati, če ni strogo indiciran.

Za bolnike z okvaro jeter, zdravljene z docetakselom v kombinaciji pri drugih indikacijah, ni podatkov.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila docetaksela za zdravljenje nazofaringealnega karcinoma pri otrocih od 1 meseca do manj kot 18 let starosti nista ugotovljeni.

Zdravilo docetaksel ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacije rak dojke, nedrobnocelični pljučni rak, rak prostate, karcinom želodca in rak glave in vratu, ne vključujoč manj diferenciran nazofaringealni karcinom tipa II oz. III.

Starostniki

Za uporabo pri starostnikih glede na analizo farmakokinetike na populaciji ni posebnih navodil.

V kombinaciji s kapecitabinom je priporočljivo začetni odmerek kapecitabina pri bolnikih, starejših od 60 let, zmanjšati na 75 % (glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Docetaksela se ne sme uporabljati pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev $< 1.500 \text{ celic/mm}^3$.

Docetaksela se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter, ker o uporabi pri njih ni podatkov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Če se v kombinaciji z docetakselom uporabljajo še druga zdravila, veljajo tudi kontraindikacije zanje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri zdravljenju raka dojke in nedrobnoceličnega pljučnega raka lahko 3-dnevna premedikacija s peroralnim kortikosteroidom, npr. deksametazonom 16 mg na dan (npr. 8 mg 2-krat na dan), ki se začne 1 dan pred aplikacijo docetaksela, zmanjša pogostost in izrazitost zastajanja tekočine ter izrazitost preobčutljivostnih reakcij, če ni kontraindicirana. Pri zdravljenju raka prostate je premedikacija peroralni deksametazon 8 mg , 12 ur , 3 ure in 1 uro pred infuzijo docetaksela (prosimo, glejte poglavje 4.2).

Hematologija

Najpogostejši neželeni učinek docetaksela je nevtropenija. Najmanjše število nevtrofilcev so ugotavljali po mediani 7 dni, vendar je ta čas lahko krajši pri bolnikih, ki so že bili intenzivno zdravljeni. Vsem bolnikom, ki prejemajo docetaksel, je treba pogosto pregledovati celotno krvno sliko. Bolniki smejo docetaksel spet dobiti, šele ko se število nevtrofilcev znova zveča na vrednost $> 1.500 \text{ celic/mm}^3$ (glejte poglavje 4.2).

Če se med zdravljenjem z docetakselom pojavi huda nevtropenija ($< 500 \text{ celic/mm}^3$ sedem dni ali več), je med naslednjimi cikli priporočljivo zmanjšati odmerek ali uporabiti ustrezne simptomatske ukrepe (glejte poglavje 4.2).

Med bolniki, ki so docetaksel prejemali v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (TCF), sta se febrilna nevtropenija in nevtropenična okužba redkeje pojavili pri bolnikih, ki so profilaktično prejemali G-CSF. Bolniki, ki prejemajo TCF, morajo profilaktično prejemati G-CSF za zmanjšanje tveganja za zapleteno nevtropenijo (febrilno nevtropenijo, dolgotrajno nevtropenijo ali nevtropenično okužbo). Bolnike, ki prejemajo TCF, je treba natančno nadzirati (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Med bolnicami, ki so docetaksel prejemale v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (TAC), sta se febrilna nevtropenija in/ali nevtropenična okužba redkeje pojavili pri bolnicah, ki so prejemale primarno profilakso z G-CSF. Primarna profilaksa z G-CSF pride v poštev pri bolnicah, ki prejemajo adjuvantno zdravljenje s TAC za raka dojke, za zmanjšanje tveganja zapletene nevtropenije (febrilne nevtropenije, dolgotrajne nevtropenije ali nevtropenične okužbe). Bolnice, ki dobivajo TAC, je treba natančno kontrolirati (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Preobčutljivostne reakcije

Bolnike je treba skrbno opazovati glede preobčutljivostnih reakcij, zlasti med prvim in drugim infundiranjem. Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo v nekaj minutah po začetku infundiranja docetaksela, zato mora biti na voljo vse, kar je potrebno za zdravljenje hipotenzije in bronhospazma. V primeru blažjih preobčutljivostnih reakcij, npr. pordevanja ali lokalnih kožnih reakcij, zdravljenja ni treba prekiniti. V primeru hudih reakcij, npr. hude hipotenzije, bronhospazma ali generaliziranega izpuščaja oz. eritema, pa je treba zdravljenje z docetakselom takoj prekiniti in uporabiti ustrezno terapijo. Bolniki, ki so doživeli hudo preobčutljivostno reakcijo, ne smejo več dobiti docetaksela.

Kožne reakcije

Na udih (dlaneh in podplatih) so opažali lokalni kožni eritem z edemi in poznejšo deskvamacijo. Opisani so hudi simptomi, npr. izpuščaji s poznejšo deskvamacijo, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje z docetakselom prekiniti ali opustiti (glejte poglavje 4.2).

Zastajanje tekočine

Bolnike s hudim zastajanjem tekočine, npr. s plevralnim izlivom, perikardialnim izlivom ali ascitesom, je treba skrbno nadzorovati.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih, zdravljenih s $100 \text{ mg docetaksela/m}^2$ v monoterapiji, ki imajo serumski transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno ULN in hkrati zvišano serumsko alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ULN, obstaja večja nevarnost hudih neželenih učinkov, kot so smrti zaradi zastrupitve, vključno s sepso in gastrointestinalno krvavitvijo, ki sta lahko usodni, febrilne nevtropenije, okužbe, trombocitopenije, stomatitisa in astenije. Zato je pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi testov jetrne funkcije priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m^2 , teste jetrne funkcije pa je treba opraviti na začetku in pred vsakim ciklusom zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki imajo serumski bilirubin $> \text{ULN}$ in/ali ALT in AST $> 3,5$ -kratno ULN ter hkrati alkalno fosfatazo > 6 -kratno ULN, ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka; pri teh bolnikih se docetaksela ne sme uporabljati, če ni strogo indiciran.

V ključni klinični študiji docetaksela v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri bolnikih z adenokarcinomom želodca so izključili bolnike z ALT in/ali AST > 1,5 * ULN ter hkrati alkalno fosfatazo > 2,5 * ULN in bilirubinom > 1 * ULN; pri teh bolnikih ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka in docetaksela se ne sme uporabljati, če ni strogo indiciran. Za bolnike z okvaro jeter, zdravljene z docetakselom v kombinaciji pri drugih indikacijah, ni podatkov.

Bolniki z okvaro ledvic

O zdravljenju z docetakselom pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni podatkov.

Živčevje

Če se pojavijo hudi periferni nevrotoksični učinki, je treba odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Kardiotoksičnost

Pri bolnicah, ki so prejemale docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom so opazovali srčno popuščanje, še posebno, če je zdravljenje sledilo kemoterapiji z antraciklinom (doksorubicin ali epirubicin). Le-to je lahko zmerne do hude narave in je bilo povezano s smrtjo (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnicah, kandidatkah za zdravljenje z docetakselom v kombinaciji s trastuzumabom, je potrebno opraviti temeljne preiskave za oceno srčne funkcije. Srčno funkcijo je med zdravljenjem potrebno nadalje nadzorovati (npr. vsake tri mesece), da bi prepoznali bolnice, ki bi se jim lahko razvila srčna okvara. Za nadaljnje podrobnosti prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

Drugo

Med zdravljenjem morata in moški in ženska uporabljati kontracepcijsko zaščito, moški pa jo mora uporabljati še vsaj šest mesece po zdravljanja.

Dodatna opozorila pri uporabi adjuvantne terapije raka dojke

Komplicirana nevtropenija

Pri bolnicah, ki doživijo komplicirano nevtropenijo (podaljšano nevtropenijo, febrilno nevtropenijo ali okužbo) je potrebno razmisliti o G-CSF in zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2).

Gastrointestinalne reakcije

Simptomi kot so abdominalne bolečine in občutljivost, zvišana telesna temperatura, driska z ali brez nevtropenije, so lahko zgodnja manifestacija resne gastrointestinalne toksičnosti ter jih je potrebno nemudoma ovrednotiti in zdraviti.

Kongestivno srčno popuščanje

Bolnice je med terapijo in v obdobju nadzora po terapiji potrebno kontrolirati glede simptomov kongestivnega srčnega popuščanja.

Levkemija

Pri bolnikih, ki se zdravijo z docetakselom, doksorubicinom in ciklofosamidom (TAC), je zaradi tveganja mielodisplazije ali mieloične levkemije potrebno hematološko spremljanje.

Bolnice s 4+ bezgavkami

Pri bolnicah s 4+ bezgavkami razmerje korist/tveganje za TAC v vmesnih analizah ni bilo docela definirano (glejte poglavje 5.1).

Starejši

Podatkov o uporabi docetaksela v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom pri bolnicah starih > 70 let je malo.

Od 333 bolnikov z rakom prostate v študiji, ki so bili zdravljeni z docetakselom vsake tri tedne, je bilo 209 bolnikov starih 65 let ali več, 68 bolnikov pa je bilo starih nad 75 let. Pri bolnikih zdravljenih z docetakselom vsake tri tedne, ki so bili starejši od 65 let, je bila incidenca pojavljanja z zdravljenjem povezanih sprememb na nohtih > 10 % večja v primerjavi z mlajšimi bolniki. Incidenca z zdravljenjem povezane zvišane telesne temperature, diareje, anoreksije in perifernih edemov se je pojavljala > 10 % večkrat pri bolnikih nad 75 let v primerjavi z mlajšimi od 65 let.

Med 300 bolniki (221 bolnikov v III. fazi študije in 79 bolnikov v II. fazi študije), ki so jih zdravili z docetakselom v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom v študiji raka želodca, je bilo 74 bolnikov starih 65 let ali več, 4 pa so bili stari 75 let ali več. Incidenca resnih neželenih učinkov je bila pri starejših bolnikih večja kot pri mlajših. Incidenca naslednjih neželenih učinkov (vse stopnje) - letargije, stomatitisa in nevtropenične okužbe - je bila pri bolnikih, starih 65 let ali več, > 10 % večja kot pri mlajših bolnikih.

Starejše bolnike, ki dobivajo TCF, je treba natančno nadzirati.

Etanol

Ta medicinski izdelek vsebuje majhne količnine etanola (alkohola), manj kot 100 mg na odmerek.

4.6 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko presnovo docetaksela spremeni sočasna uporaba zdravil, ki inducirajo ali inhibirajo citokrom P450-3A ali se z njim presnavljajo (in ga tako lahko kompetitivno inhibirajo), kot so ciklosporin, terfenadin, ketokonazol, eritromicin in troleandomicin. Zato je med sočasnim zdravljenjem s temi zdravili potrebna previdnost, saj obstaja možnost pomembnega medsebojnega delovanja.

Docetaksel je v veliki meri (> 95 %) vezan na beljakovine. Možna medsebojna delovanja docetaksela s sočasno uporabljanimi medicinskimi izdelki *in vivo* sicer niso bila formalno raziskana, a medsebojno delovanje z učinkovinami, močno vezanimi na beljakovine - npr. eritromicinom, difenhidraminom, propranololom, propafenonom, fenitoinom, salicilati, sulfametoksazolom in natrijevim valproatom - *in vitro* ni vplivalo na vezavo docetaksela na beljakovine. Tudi deksametazon ni vplival na vezavo docetaksela na beljakovine. Docetaksel ni vplival na vezavo digitoksina.

Docetaksel, doksorubicin in ciklofosfamid pri sočasni aplikaciji ne vplivajo na farmakokinetiko drug drugega. Omejeni podatki iz ene same nekontrolirane študije so nakazovali interakcijo med docetakselom in karboplatinom. V kombinaciji z docetakselom je bil očistek karboplatina približno 50 % večji od vrednosti, opisanih med monoterapijo s karboplatinom.

Farmakokinetiko docetaksela v prisotnosti prednizona so proučevali pri bolnikih z metastatskim rakom prostate. Docetaksel se metabolizira s CYP3A4, za prednizon pa je znano, da inducira CYP3A4. Niso opazovali statistično značilnih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

Docetaksel se mora uporabljati pazljivo pri pacientih, ki sočasno jemljejo močne zaviralce CYP3A4 (npr. zaviralce proteaze kot je ritonavir, antimikotike derivate azola kot je ketokonazol ali itraconazol). V študiji interakcije z zdravili izvajane pri bolnikih, ki so jemali ketokonazol in docetaksel, je ketokonazol za polovico zmanjšal očistek docetaksela, verjetno zato ker metabolizem docetaksela vključuje CYP3A4 kot glavno (edino) metabolično pot. Celo pri zmanjšanih odmerkih se lahko pojavi zmanjšanje tolerance docetaksela.

4.6 Nosečnost in dojenje

O uporabi docetaksela pri nosečnicah ni podatkov. Dokazano je, da je docetaksel pri kuncih in podganah embriotoksičen in fetotoksičen ter da pri podganah zmanjšuje plodnost. Pri nosečnicah

uporabljeni docetaksel lahko škoduje plodu, tako kot druga citotoksična zdravila. Zato se docetaksela med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če se jasno ne indicira.

Ženske, ki lahko zanosijo/kontracepcija

Ženskam v rodni dobi, ki dobivajo docetaksel, je treba odsvetovati nosečnost; če zanosijo, morajo o tem takoj obvestiti lečečega zdravnika.

Med zdravljanjem je treba uporabljati učinkovit način kontracepcije.

V nekliničnih študijah je bilo dokazano, da ima docetaxel genotoksične učinke in lahko vpliva na plodnost moških (glejte oddelek 5.3).

Dojenje:

Docetaksel je lipofilna snov, vendar ni znano, ali se izloča v materino mleko.

Zaradi možnih neželenih učinkov na dojenčke je treba dojenje med zdravljenjem z docetakselom prekiniti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Podatki o neželenih učinkih, ki so morda ali verjetno povezani z uporabo docetaksela, so bili zbrani pri:

- 1312 bolnikov, ki so v monoterapiji prejeli 100 mg/m² docetaksela, 121 pa jih je prejelo 75 mg/m².
- 258 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom.
- 406 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom.
- 92 bolnicah, ki so prejemale docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom.
- 255 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom.
- 332 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni učinki).
- 1276 bolnikov (744 v TAX 316 in 532 GEICAM 9805), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni učinki).
- 300 bolnikov z adenokarcinomom želodca (221 bolnikov v III. fazi študije in 79 bolnikov v II. fazi študije), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).
- 174 in 251 bolnikov z rakom glave in vratu, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).

Neželeni učinki so bili opisani po merilih NCI Common Toxicity Criteria (3. stopnja = S3, 3.- 4. stopnja = S3/4, 4. stopnja = S4) in z izrazi COSTART in MedDRA. Opredelitev pogostnosti je: zelo pogosto (1/10), pogosto (1/100, do < 1/10); občasno (1/1.000, do < 1/100); redko (1/10.000, do < 1/1.000); zelo redko (< 1/10.000); ni znano (ni možno predvideti iz podatkov, ki so na voljo).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Najpogosteje opisani neželeni učinki na sam docetaksel so: nevtropenija (ki je bila reverzibilna in ni bila kumulativna; srednji čas do najmanjšega števila je bil 7 dni, srednje trajanje hude nevtropenije (< 500 celic/mm³) pa 7 dni), anemija, alopecija, navzea, bruhanje, stomatitis, driska in astenija. Izrazitost

neželenih učinkov docetaksela se lahko poveča, če se zdravilo daje v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki.

Pri kombinaciji s trastuzumabom so predstavljeni neželeni učinki (vseh stopenj) poročani v > 10 %. V kombinacijski roki s trastuzumabom je prišlo do povečane incidence resnih neželenih učinkov (40 % proti 31 %) in neželenih učinkov stopnje 4 (34 % proti 23 %) v primerjavi z monoterapijo z docetakselom.

Pri kombinaciji s kapecitabinom so predstavljeni najpogostejši z zdravljenjem povezani neželeni učinki (> 5 %), o katerih so poročali v fazi III klinične študije pri bolnicah z rakom dojke z neuspelim zdravljenjem z antraciklini (prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina).

Z docetakselom so pogosto opažali naslednje neželene učinke:

Bolezni imunskega sistema

Preobčutljivostne reakcije so se praviloma pojavile v nekaj minutah po začetku infundiranja docetaksela in so bile ponavadi blage do zmerne. Najpogosteje opisani simptomi so zardevanje, izpuščaj s srbenjem ali brez njega, tiščanje v prsih, bolečine v hrbtu, dispneja ter zvišanje telesne temperature ali mrzlica.

Za hude reakcije so bili značilni hipotenzija in/ali bronhospazem ali generaliziran izpuščaj/eritem (glejte poglavje 4.4).

Bolezni živčevja

Če se pojavijo hudi periferni nevrotoksični učinki, je treba odmerek zmanjšati (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Za blage do zmerne senzorične motnje so značilne parestezije, dizestezije ali bolečina s pekočim občutkom. Glavna značilnost motoričnih motenj je šibkost.

Bolezni kože in podkožja

Pojavljale so se reverzibilne, praviloma blage do zmerne kožne reakcije. Za te reakcije je bil značilen izpuščaj, vključno z lokaliziranimi erupcijami, predvsem na dlaneh in stopalih (vključno z resnim roka/noga sindromom), pa tudi na rokah, obrazu in prsnem košu; pogosto jih je spremljalo srbenje. Erupcije so se ponavadi pojavile v enem tednu po infuziji docetaksela. Redkeje so poročali o hudih simptomih, npr. izpuščajih s poznejšo deskvamacijo, zaradi katerih je bilo treba v redkih primerih zdravljenje z docetakselom prekiniti (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Za hudo prizadetost nohtov so značilni hipo ali hiperpigmentacija in včasih bolečine in oniholiza.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Reakcije na mestu infundiranja so bile praviloma blage; obsegale so hiperpigmentacijo, vnetje, pordelost ali suhost kože, flebitis ali ekstravazacijo oz. otekanje vene.

Zastajanje tekočine je vključevalo pojave, kot so periferni edemi, redkeje plevralni izliv, perikardialni izliv, ascites in povečanje telesne mase. Periferni edemi se ponavadi začnejo na nogah in lahko postanejo generalizirani; telesna masa se lahko poveča za 3 kg ali več. Zastajanje tekočine je kumulativno po incidenci in izrazitosti (glejte poglavje 4.4).

Docetaksel 100 mg/m² v monoterapiji

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki > 10 % bolnikov	Pogosti neželeni učinki > 1 do < 10 % bolnikov	Občasni neželeni učinki > 0,1 do < 1 % bolnikov
Infekcijske in parazitske	Okužbe (S3/4: 5,7 %;	Okužba, povezana z	

bolezni	vključno s sepso in pljučnico, s smrtnim izidom v 1,7 %)	nevtropenijo S4 (S3/4: 4,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija (S4: 76,4 %), anemija (S3/4: 8,9 %), febrilna nevtropenija	Trombocitopenija (S4: 0,2 %)	
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost (S3/4: 5,3 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	Periferna senzorična nevropatija (S3: 4,1 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 4 %), disgevizija (huda: 0,07 %)		
Srčne bolezni		Aritmija (S3/4: 0,7 %)	Srčno popuščanje
Žilne bolezni		Hipotenzija, hipertenzija, krvavitev	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Dispneja (huda: 2,7 %)		
Bolezni prebavil	stomatitis (S3/4: 5,3 %), driska (S3/4: 4 %), navzea (S3/4: 4 %), bruhanje (S3/4: 3 %)	Zaprtje (hudo: 0,2 %), bolečine v trebuhu (hude: 1 %), gastrointestinalna krvavitev (huda: 0,3 %)	Vnetje požiralnika (hud: 0,4 %)
Bolezni kože in podkožja	Alopecija, kožna reakcija (S3/4: 5,9 %), spremembe nohtov (hude 2,6 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mialgija (huda: 1,4 %)	Artralgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zastajanje tekočine (hudo: 6,5 %), astenija (huda 11,2 %), bolečine	Reakcija na mestu infundiranja, nekardialne bolečine v prsih (hude 0,4 %)	
Preiskave		Zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (< 5 %), zvečanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 4 %), zvečanje AST S3/4 (< 3 %), zvečanje ALT S3/4 (< 2 %)	

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: krvavitve povezane s trombocitopenijo stopnje 3/4.

Bolezni živčevja

Podatki o reverzibilnosti so na voljo za 35,3 % bolnikov, pri katerih so se po zdravljenju z docetakselom kot monoterapijo v odmerku 100 mg/m² pojavili nevrotoksični učinki. Motnje so spontano izginile v 3 mesecih.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki: en primer alopecije, ki na koncu študije ni bila reverzibilna. 73 % kožnih reakcij je bilo reverzibilnih v 21 dneh.

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužbe (S3/4: 5 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija (S4: 54,2 %), anemija (S3/4: 10,8 %), trombocitopenija (S4: 1,7 %)	Febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		Preobčutljivost (nobene hude)
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija	
Bolezni živčevja	Periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,8 %)	Periferna motorična nevropatija (S3/4: 2,5 %)
Srčne bolezni		Aritmija (nobene hude)
Žilne bolezni		Hipotenzija
Bolezni prebavil	Navzea (S3/4: 3,3 %), stomatitis (S3/4: 1,7 %), bruhanje (S3/4: 0,8 %), driska (S3/4: 1,7 %)	Zaprtje
Bolezni kože in podkožja	Alopecija, kožna reakcija (S3/4: 0,8 %)	Spremembe nohtov (hude 0,8 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Astenija (huda 12,4 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,8 %), bolečine	
Preiskave		Zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (< 2 %)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Mediani kumulativni odmerek do prekinitve zdravljenja je bil več kot 1.000 mg/m² in mediani čas do izginotja zastoja tekočine 16,4 tedna (razpon od 0 do 42 tednov). Zmeren oz. hud zastoj se kasneje pojavi pri bolnikih, ki dobijo premedikacijo (mediani kumulativni odmerek: 818,9 mg/m²), kot pri tistih, ki je ne (mediani kumulativni odmerek: 489,7 mg/m²); vendar je pri nekaterih bolnikih opisan med zgodnjimi cikli zdravljenja.

Docetaxel 75 mg/m² v monoterapiji

Docetaksel 75 mg/m² v kombinaciji z doksorubicinom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužba (S3/4: 7,8 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija (S4: 91,7 %), anemija (S3/4: 9,4 %), febrilna nevtropenija, trombocitopenija (S4: 0,8 %)		
Bolezni imunskega sistema		Preobčutljivost (S3/4: 1,2 %)	
Presnovne in prehranske motnje		Anoreksija	
Bolezni živčevja	Periferna senzorična nevropatija (S3: 0,4 %)	Periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Srčne bolezni		Srčno popuščanje, aritmija (nobene hude)	
Žilne bolezni			Hipotenzija
Bolezni prebavil	Navzea (S3/4: 5 %), stomatitis (S3/4: 7,8 %), driska (S3/4: 6,2 %), bruhanje (S3/4: 5 %), zaprtje		
Bolezni kože in podkožja	Alopecija, spremembe nohtov (hude 0,4 %), kožna reakcija (nobene hude)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Astenija (huda: 8,1 %), zastajanje tekočine (hudo: 1,2 %), bolečine	Reakcija na mestu infundiranja	
Preiskave		Zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (2,5 %), zvečanje ALT S3/4 (2,5 %)	Zvečanje AST S3/4 (1 %), zvečanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (1 %)

Docetaxel 75 mg/m² v kombinaciji z cisplationom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužba (S3/4: 5,7 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija (S4: 51,5 %), anemija (S3/4: 6,9 %), trombocitopenija (S4: 0,5 %)	Febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost (S3/4: 2,5 %)		
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija		
Bolezni živčevja	Periferna senzorična nevropatija (S3: 3,7 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 2 %)		
Srčne bolezni		Aritmija (S3/4: 0,7 %)	Srčno popuščanje
Žilne bolezni		Hipotenzija (S3/4: 0,7 %)	
Bolezni prebavil	Navzea (S3/4: 9,6 %), bruhanje (S3/4: 7,6 %), driska (S3/4: 6,4 %), stomatitis (S3/4: 2 %)	Zaprtje	
Bolezni kože in podkožja	Alopecija, spremembe nohtov (hude: 0,7 %), kožna reakcija (S3/4: 0,2 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mialgija (huda 0,5%)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Astenija (huda: 9,9 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,7 %), zvišana telesna temperatura (S3/4: 1,2 %)	Reakcija na mestu infundiranja, bolečine	
Preiskave		Zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (2,1 %), zvečanje ALT S3/4 (1,3 %)	Zvečanje AST S3/4 (0,5 %), zvečanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (0,3 %)

Docetaksel 100 mg/m² v kombinaciji s trastuzumabom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki > 1 do
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija (S3/4: 32 %), febrilna nevtropenija (vključuje nevtropenijo, povezano z zvišano telesno temperaturo in uporabo antibiotika) ali nevtropenična sepsa	
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija	
Psihiatrične motnje	Nespečnost	
Bolezni živčevja	Parestezije, glavobol, disgevizija, hipestezija	
Očesne bolezni	Močnejše solzenje, konjunktivitis	
Srčne bolezni		Srčno popuščanje
Žilne bolezni	Limfedem	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Epistaksa, faringo-laringealna bolečina, nazofaringitis, dispneja, kašelj, rinoreja	
Bolezni prebavil	Navzea, driska, bruhanje, zaprtje, stomatitis, dispepsija, bolečine v trebuhu	
Bolezni kože in podkožja	Alopecija, eritem, izpuščaj, spremembe nohtov	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mialgija, artralgiya, bolečine v udih, bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Astenija, periferni edemi, pireksija, utrujenost, vnetje sluznice, bolečine, gripi podobna bolezen, bolečine v prsih, mrzlica	Letargija
Preiskave	Povečanje telesne mase	

Srčne bolezni

O simptomatskem srčnem popuščanju so poročali pri 2,2 % bolnikov, ki so dobivali docetaksel in trastuzumab, in pri 0 % bolnikov, ki so dobivali samo docetaksel. V kraku z docetakselom in trastuzumabom je 64 % bolnikov predhodno dobivalo antracikline kot adjuvantno terapijo; v kraku, v katerem so bolniki dobivali samo docetaksel, je bil ta delež 55 %.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: hematoloških toksičnih učinkov je bilo več pri bolnikih, ki so dobivali trastuzumab in docetaksel kot pri tistih, ki so dobivali samo docetaksel (32 % nevtropenije stopnje 3/4 v primerjavi z 22 % po merilih NCI-CTC). Zavedati se je treba, da je to verjetno podcenjen delež, kajti znano je, da docetaksel sam v odmerku 100 mg/m² povzroči nevtropenijo pri 97 % bolnikov, 76 % stopnje 4, na podlagi najnižjega števila celic v krvi. Pri bolnikih, zdravljenih s Herceptinom in docetakselom, je bila večja tudi incidenca febrilne nevtropenije/nevtropenične sepse (23 % v primerjavi s 17 % pri bolnikih, ki so dobivali samo docetaksel).

Docetaxel 75 mg/m² v kombinaciji s kapecitabinom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni		Oralna kandidoza (S3/4: < 1 %)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija (S3/4: 63 %), anemija (S3/4: 10 %)	Trombocitopenija (S3/4: 3 %)
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija (S3/4: 1 %), zmanjšan apetit	Dehidracija (S3/4: 2 %),
Bolezni živčevja	Disgevizija (S3/4: < 1 %), parestezije (S3/4: < 1 %)	Omotica, glavobol (S3/4: < 1 %), periferna nevropatija
Očesne bolezni	Močnejše solzenje	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Faringo-laringealna bolečina (S3/4: 2 %)	Dispneja (S3/4: 1 %), kašelj (S3/4: < 1 %), epistaksa (S3/4: < 1 %)
Bolezni prebavil	Stomatitis (S3/4: 18 %), driska (S3/4: 14 %), navzea (S3/4: 6 %), bruhanje (S3/4: 4 %), zaprtje (S3/4: 1 %), bolečine v trebuhu (S3/4: 2 %), dispepsija	Bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta
Bolezni kože in podkožja	Roka/noga sindrom (S3/4: 24 %) alopecija (S3/4: 6 %), spremembe nohtov (S3/4: 2 %)	Dermatitis, eritematozen izpuščaj (S3/4: < 1 %), obarvanje nohtov, oniholiza (S3/4: 1 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mialgija (S3/4: 2 %), artralgija (S3/4: 1 %)	Bolečine v udih (S3/4: < 1 %), bolečine v hrbtu (S3/4: 1 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Astenija (S3/4: 3 %), pireksija (S3/4: 1 %), utrujenost/šibkost (S3/4: 5 %), periferni edemi (S3/4: 1 %),	Letargija, bolečine
Preiskave		Zmanjšanje telesne mase, zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (9 %)

Docetaxel 75 mg/m² v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužba (S3/4: 3,3 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija (S3/4: 32 %), anemija (S3/4: 4,9 %)	Trombocitopenija, (S3/4: 0,6 %), febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		Preobčutljivost (S3/4: 0,6 %)
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni živčevja	Periferna senzorična nevropatija (S3/4: 1,2 %), disgevizija (S3/4: 0 %)	Periferna motorična nevropatija (S3/4: 0 %)
Očesne bolezni		Močnejše solzenje (S3/4:0,6 %)
Srčne bolezni		Zmanjšanje funkcije levega srčnega prekata (S3/4: 0,3 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Epistaksa (S3/4: 0 %), dispneja (S3/4: 0,6 %), kašelj (S3/4: 0 %)
Bolezni prebavil	Navzea (S3/4: 2,4 %), driska (S3/4: 1,2 %), stomatitis/faringitis (S3/4: 0,9 %), bruhanje (S3/4: 1,2 %)	
Bolezni kože in podkožja	Alopecija, spremembe nohtov (nobenih hudih)	Eksfoliacijski izpuščaj (S3/4: 0,3 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Artralgija (S3/4: 0,3 %), mialgija (S3/4: 0,3 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Utrujenost (S3/4: 3,9 %), zastajanje tekočine (hudo 0,6 %)	

Adjuvantno zdravljenje z zdravilom Docetaksel 75 mg/m² v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom pri bolnicah z rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami (TAX 316) in negativnimi bezgavkami (GEICAM 9805) – kumulativni podatki

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužba (S3/4: 2,4 %), nevtropenična okužba (S3/4 2.7%).		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Anemija (S3/4: 3 %), nevtropenija (S3/4: 59,2%), trombocitopenija (S3/4: 1,6%), febrilna nevtropenija (S3/4: NA)		
Bolezni imunskega sistema		Preobčutljivost (S3/4: 0,6%)	
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija (S3/4: 1,5%)		
Bolezni živčevja	Disgevizija (S3/4: 0,6 %), periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,1 %)	Periferna motorična nevropatija (S3/4: 0 %)	Sinkopa (S3/4: 0 %), nevtrotoksičnost (S3/4: 0 %); somnolenca (S3/4; 0 %)
Očesne bolezni	Konjunktivitis (S3/4: 0,1 %)	Motnja solzenja (S3/4: 0,1 %)	
Srčne bolezni		Aritmija (S3/4: 0,2 %)	
Žilne bolezni	Vročinski oblivi (S3/4: 0,5 %)	Hipotenzija (S3/4: 0 %), Flebitis (S3/4: 0 %)	Limfedem (S3/4: 0 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Kašelj (S3/4: 0 %)	
Bolezni prebavil	Navzea (S3/4: 5,0 %), stomatitis (S3/4: 6,0 %), bruhanje (S3/4: 4,2 %), driska (S3/4: 3,4 %), zaprtje (S3/4: 0,5 %)	Bolečine v trebuhu (S3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	Alopecija (S3/4: <0.1%), toksični učinki na koži (S3/4: 0,6 %), spremembe nohtov (S3/4: 0,4 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mialgija (S3/4: 0,7 %), artralgiija (S3/4: 0,2 %)		

Motnje reprodukcije in dojk	Amenoreja (S 3/4: NA)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Astenija (S3/4: 10,0 %), vročica (S 3/4: NA), periferni edemi (S3/4: 0,2 %)		
Preiskave		Povečanje telesne mase (S3/4: 0 %), zmanjšanje telesne mase (S3/4: 0,2%)	

Bolezni živčevja

Še prisotno periferno senzorično nevropatijo so pri spremljanju zabeležili pri 12 od 83 bolnicah, ki so imeli periferno senzorično nevropatijo ob koncu kemoterapije.

Srčne bolezni

Opisano je bilo tudi kongestivno srčno popuščanje pri 18 od 1276 bolnicah v obdobju spremljanja. V študijah pri bolnicah s pozitivnimi bezgavkami (TAX 316), je Zaradi srčnega popuščanja je umrla po ena bolnica v vsakem kraku.

Bolezni kože in podkožja

Še prisotno alopecijo so pri spremljanju zabeležili pri 25 od 736 bolnicah, ki so imeli alopecijo ob koncu kemoterapije.

Motnje reprodukcije in bolezni dojk

Še prisotno amenorejo so, pri spremljanju zabeležili pri 140 od 251 bolnicah, ki so imele amenorejo ob koncu kemoterapije.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Še prisotne periferne edeme so pri spremljanju zabeležili pri 18 od 112 bolnicah, ki so imele periferne edeme ob koncu kemoterapije v študiji TAX 316, limfedem pa je še trajal pri 4 od 5 bolnicah z limfedemom na koncu kemoterapije v študiji GEICAM 9805.

Akutna levkemija / mielodisplastični sindrom

Akutno levkemijo so po mediano 77 mesečnem spremljanju zabeležili pri 1 od 532 (0,2 %) bolnicah, ki so prejemale docetaxel, doksorubicin in ciklofosamid v študiji GEICAM 9805. Nobenih sprememb niso zabeležili pri bolnicah, ki so prejemale fluorouracil, doksorubicin in ciklofosamid. V nobeni izmed preiskovanih skupin pri bolnicah ni bil diagnosticiran mielodisplastični sindrom. Spodnja preglednica kaže, da se je incidenca nevtropenije, febrilne nevtropenije in nevtropeničnih okužb 4. stopnje zmanjšala pri bolnicah, ki so prejemale primarno profilakso z G-CSF, potem ko je ta postala obvezna v kraku TAC - študija GEICAM.

Nevtropenični zapleti pri bolnicah, ki so prejemale TAC z ali brez primarne profilakse z G-CSF (GEICAM 9805)

	Brez primarne profilakse z G-CSF (n = 111) n (%)	S primarno profilakso z G-CSF (n = 421) n (%)
Nevtropenija (4. stopnje)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilna nevtropenija	28 (25,2)	23 (5,5)
Nevtropenična okužba	14 (12,6)	21 (5,0)
Nevtropenična okužba (3.-4. stopnja)	2 (1,8)	5 (1,2)

Docetaxel 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Nevtropenična okužba, okužba (S3/4: 11,7 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Anemija (S3/4: 20,9 %), nevtropenija (S3/4: 83,2 %), trombocitopenija (S3/4: 8,8 %), febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost (S3/4: 1,7)	
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija (S3/4: 11,7 %)	
Bolezni živčevja	Periferna senzorična nevropatija (S3/4: 8,7 %)	Omotica (S3/4: 2,3 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 1,3 %)
Očesne bolezni		Močnejše solzenje (S3/4: 0 %)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		Okvara sluha (S3/4: 0 %)
Srčne bolezni		Aritmija (S3/4: 1,0 %)
Bolezni prebavil	Driska (S3/4: 19,7 %), navzea (S3/4: 16 %), stomatitis (S3/4: 23,7 %), bruhanje (S3/4: 14,3 %)	Zaprte (S3/4: 1,0 %), bolečine v prebavilih (S3/4: 1,0 %), ezofagitis/disfagija/odinofagija (S3/4: 0,7 %)
Bolezni kože in podkožja	Alopecija (S3/4: 4,0 %)	Pruritični izpuščaj (S3/4: 0,7 %), spremembe nohtov (S3/4: 0,7 %), ekfoliacija kože (S3/4: 0 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Letargija (S3/4: 19,0 %), zvišana telesna temperatura (S3/4: 2,3 %), zastajanje tekočine (hudo/smrtno nevarno: 1 %)	

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Febrilna nevtropenija se je pojavila pri 17,2 % bolnikov, nevtropenična okužba pa pri 13,5 % bolnikov, ne glede na uporabo G-CSF. G-CSF so uporabili za sekundarno profilakso pri 19,3 % bolnikov (10,7 % ciklusov). Febrilna nevtropenija se je pojavila pri 12,1 % bolnikov, ki so dobivali profilakso z G-CSF, in pri 15,6 % tistih, ki je niso, nevtropenična okužba pa se je pojavila pri 3,4 % ki so dobivali profilakso z G-CSF, in pri 12,9 % tistih, ki je niso (glejte poglavje 4.2).

DOCEFREZ 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (za rak glave in vratu)

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužba (S3/4: 6,3 %), nevtropenična okužba		
Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi)		Bolečina zaradi raka (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija (S3/4:76,3 %), anemija (S3/4: 9,2 %), trombocitopenija (S3/4: 5,2 %)	Febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema		Preobčutljivost (brez težjih primerov)	
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija (S3/4: 0,6 %)		
Bolezni živčevja	Disgevizija/parozmija, periferna senzorična nevropatija (S3/4:0,6 %)	Vrtoglavost	
Očesne bolezni		Zvečano solzenje, konjunktivitis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		Okvara sluha	
Srčne bolezni		Miokardna ishemija (S3/4: 1,7 %)	Aritmija (S3/4: 0,6 %)
Žilne bolezni		Venska bolezen (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni prebavil	Navzea (S3/4: 0,6 %), stomatitis (S3/4: 4,0 %), diareja (S3/4: 2,9 %), bruhanje (S3/4: 0,6 %)	Zaprte, ezofagitis/disfagija/odinofagija (S3/4: 0,6 %), bolečine v trebuhu, dispepsija, krvavitev v prebavilih (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni kože in podkožja	Alopecija (S3/4: 10,9 %)	Srbeč izpuščaj, suha koža, luščenje kože (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Mialgija (S3/4: 0,6 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Letargija (S3/4: 3,4 %), pireksija (S3/4: 0,6 %), retenca tekočine, edem		
Preiskave		Povečanje telesne mase	

• Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužba (S3/4: 3,6 %)	Nevtropenična okužba	
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)		Bolečina zaradi raka (S3/4: 1,2 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija (S3/4: 83,5 %), anemija (S3/4: 12,4 %), trombocitopenija (S3/4: 4,0 %), febrilna nevtropenija		
Bolezni imunskega sistema			Preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija (S3/4: 12,0 %)		
Bolezni živčevja	Disgevizija/parozmija (S3/4: 0,4 %), periferna senzorična nevropatija (S3/4: 1,2 %)	Omotica (S3/4: 2,0 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Očesne bolezni		Močnejše solzenje	Konjunktivitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Okvara sluha (S3/4: 1,2 %)		
Srčne bolezni		Aritmija (S3/4: 2,0 %)	Miokardna ishemija
Žilne bolezni			Bolezen ven
Bolezni prebavil	Navzea (S3/4: 13,9 %), stomatitis (S3/4: 20,7 %), bruhanje (S3/4: 8,4 %), driska (S3/4: 6,8 %), ezofagitis/disfagija/odinofagija (S3/4: 12,0 %), zaprtje (S3/4: 0,4 %)	Dispepsija (S3/4: 0,8 %), bolečine v prebavilih (S3/4: 1,2 %), gastrointestinalna krvavitev (S3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	Alopecija (S3/4: 4,0 %), pruritičen izpuščaj	Suha koža, luščenje	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S3/4: 0,4 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Letargija (S3/4: 4,0 %), pireksija (S3/4: 3,6 %), zastajanje tekočine (S3/4: 1,2 %), edemi (S3/4: 1,2 %)		
Preiskave	Zmanjšanje telesne mase		Povečanje telesne mase

Pomarketinške izkušnje

Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi)

Poročali so o zelo redkih primerih akutne mieloične levkemije in mielodisplastičnega sindroma pri uporabi docetaksela v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki in/ali radioterapijo.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Poročali so o supresiji kostnega mozga in drugih neželenih hematoloških učinkih. Poročali so o diseminirani intravaskularni koagulaciji (DIK), pogosto v povezavi s sepsa ali multiorgansko odpovedjo.

Bolezni imunskega sistema

Poročali so o nekaj primerih anafilaktičnega šoka, včasih usodnega.

Bolezni živčevja

Ob uporabi docetaksela so opazili redke primere konvulzij ali prehodne izgube zavesti. Te reakcije se včasih pojavijo med infundiranjem zdravila.

Očesne bolezni

Opisani so bili zelo redki primeri prehodnih motenj vida (bliskanje, bliskajoča svetloba, skotomi), ki so se praviloma pojavili med infundiranjem zdravila in v povezavi s preobčutljivostnimi reakcijami. Po prekinitvi infundiranja so bili reverzibilni. Redko je bilo opisano solzenje s konjunktivitisom ali brez njega ter obstrukcija solzovoda s posledičnim čezmernim solzenjem.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Opisani so bili redki primeri ototoksičnosti, okvar sluha in/ali poslabšanja sluha.

Srčne bolezni

Poročali so o redkih primerih miokardnega infarkta.

Žilne bolezni

Redko so poročali o venskih trombembolijah.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

V redkih primerih so bili opisani akutni respiracijski distress sindrom, intersticijska pljučnica in pljučna fibroza. Pri bolnikih, ki so sočasno dobivali radioterapijo, so bili opisani redki primeri radiacijskega pnevmonitisa.

Bolezni prebavil

Opisani so redki primeri dehidracije zaradi prebavnih motenj, gastrointestinalne perforacije, ishemični kolitis, kolitis in nevtropenični enterokolitis. Opisani so redki primeri ileusa in zapore črevesa.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Opisani so zelo redki primeri hepatitisa, včasih s smrtnim izidom, pri bolnikih z že prej obstoječo boleznijo jeter.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redko so pri zdravljenju z docetakselom poročali o kožnem eritematoznem lupusu in o buloznih erupcijah, npr. o multiformnem eritemu, Stevens-Johnsonovem sindromu, toksični nekrolizi epidermisa. V nekaterih primerih so k nastanku teh sprememb morda pripomogli drugi spremljajoči dejavniki. Pri zdravljenju z docetakselom so poročali o spremembah podobnih sklerodermalnim spremembam. Pred nastankom teh sprememb je ponavadi prisoten periferni limfedem.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redko so poročali o pojavu pomnjenja obsevanja.

Zastoja tekočine niso spremljale akutne epizode oligurije ali hipotenzije. V redkih primerih so poročali o dehidraciji in pljučnem edemu.

4.9 Preveliko odmerjanje

Obstaja nekaj poročil o prevelikem odmerjanju. Za preveliko odmerjanje docetaksela ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika pridržati v specializirani enoti in natančno spremljati njegove vitalne funkcije. Pri prevelikih odmerkih je mogoče pričakovati eksacerbacijo neželenih učinkov. Glavni pričakovani zapleti prevelikega odmerjanja so supresija kostnega mozga, periferni nevrotoksični učinki in mukozitis. Po odkritju prevelikega odmerjanja mora bolnik čim prej dobiti terapevtski G-CSF. Uporabiti je treba še druge ustrezne simptomatske ukrepe, kot je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: taksani, oznaka ATC: L01CD02

Predklinični podatki

Docetaksel je antineoplastična učinkovina, ki deluje tako, da spodbuja povezovanje tubulina v stabilne mikrotubule in zavira njihovo razgrajevanje, kar izrazito zmanjša količino prostega tubulina. Vezava docetaksela na mikrotubule ne spremeni števila protofilamentov.

In vitro docetaksel dokazano zmoti celično mikrotubulno mrežje, nujno za mitotično in interfazno celično delovanje.

In vitro je ugotovljeno, da docetaksel v klonogenih preizkusih deluje citotoksično proti različnim linijam mišjih in človeških tumorskih celic in proti sveže odstranjenim človeškim tumorskim celicam. Docetaksel doseže visoko znotrajcelično koncentracijo in ima dolg čas zadrževanja v celicah. Poleg tega je ugotovljeno, da je docetaksel aktiven na nekaterih, ne pa na vseh celičnih linijah s hiperekprimiranim p-glikoproteinom, ki ga kodira gen za rezistenco proti več zdravilom. *In vivo* docetaksel ni odvisen od sheme in ima širok spekter eksperimentalnega protitumorskega delovanja proti napredovalim mišjim in humanim transplantiranim tumorjem.

Klinični podatki

Rak dojke

Docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom: adjuvantno zdravljenje

Bolnice z operabilnim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami (TAX 316)

Podatki multicentrične, odprte randomizirane študije podpirajo uporabo docetaksela za adjuvantno zdravljenje od 18 do 70 let starih bolnic z operabilnim rakom dojke, pozitivnimi bezgavkami in seštevkom po Karnofskem ≥ 80 %. Po stratifikaciji glede na število pozitivnih bezgavk (1-3, 4 ali več) je bilo 1.491 bolnic randomiziranih na prejemanje docetaksela 75 mg/m^2 , apliciranega 1 uro po doksorubicinu 50 mg/m^2 in ciklofosfamidu 500 mg/m^2 (krak TAC), ali na prejemanje doksorubicina 50 mg/m^2 , ki sta mu sledila fluorouracil 500 mg/m^2 in ciklofosfamid 500 mg/m^2 (krak FAC). Obe shemi so aplicirali enkrat na 3 tedne, in sicer 6 ciklov. Docetaksel so aplicirali v 1-urni infuziji, vsa ostala zdravila pa v intravenskem bolusu prvi dan. Bolnice, ki so doživele zapleteno nevtropenijo (febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali okužba), so kot sekundarno profilakso dobile G-CSF. Bolnice v kraku TAC so dobile antibiotično profilakso s ciprofloksacinom 500 mg peroralno dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dan vsakega cikla ali ekvivalentno. V obeh krakih so bolnice s pozitivnimi estrogenskimi in/ali progesteronskimi receptorji po zadnjem ciklu kemoterapije do 5 let dobivale tamoksifen 20 mg na dan. Adjuvantna radioterapija je bila predpisana v skladu z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah. Dobilo jo je 69 % bolnic, ki so prejemale TAC, in 72 % bolnic, ki so prejemale FAC.

Narejena je bila vmesna analiza z mediano 55-mesečnim spremljanjem. Dokazano je bilo, da je preživetje brez bolezni v kraku TAC značilno daljše kot v kraku FAC. Pogostost recidiva pri 5 letih je bila zmanjšana pri bolnicah, ki so prejemale TAC, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale FAC (25 % proti 32 %) t.j. zmanjšanje absolutnega tveganja za 7 % ($p = 0,001$). Tudi celotno preživetje pri 5 letih je bilo značilno povečano pri TAC v primerjavi z FAC (87 % proti 81 %) t.j. zmanjšanje absolutnega tveganja za smrt za 6 % ($p = 0,008$). Podskupine bolnic, zdravljenih s TAC, so analizirali po prospektivno opredeljenih prognostičnih dejavnikih:

Podskupina bolnic		Preživetje brez bolezni			Celotno preživetje		
Št. pozitivnih bezgavk	Število bolnic	Razmerje tveganj*	95 % IZ	P =	Razmerje tveganj*	95 % IZ	P =
celotno	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

*Razmerje tveganj manj kot 1 pomeni, da je TAC povezan z daljšim preživetjem brez bolezni in daljšim celotnim preživetjem kot FAC.

Ugodni učinek TAC ni bil dokazan pri bolnicah s 4 ali več pozitivnimi bezgavkami (37 % populacije) na stopnji vmesne analize. Kaže, da je učinek manj izrazit kot pri bolnicah z 1-3 pozitivnimi bezgavkami. Na tej stopnji analize razmerje med koristjo in tveganjem ni bilo povsem definirano pri bolnicah s 4 ali več pozitivnimi bezgavkami.

Bolnice z operabilnim rakom dojke z negativnimi bezgavkami, primerne za prejetje kemoterapije (GEICAM 9805)

Podatki multicentričnega, odprtega randomiziranega preskušanja podpirajo uporabo zdravila Docetaksel za adjuvantno zdravljenje bolnic z operabilnim rakom dojke z negativnimi bezgavkami, primernih za prejetje kemoterapije. 1060 bolnic je bilo naključno razporejenih na prejetje zdravila Docetaksel 75 mg/m² 1 -uro po doksorubicinu 50 mg/m² in ciklofosfamid 500 mg/m² (539 bolnic v kraku TAC), ali na prejetje doksorubicina 50 mg/m², ki sta mu sledila fluorouracil 500 mg/m² in ciklofosfamid 500 mg/m² (521 bolnic v kraku FAC) kot adjuvantnega zdravljenja operabilnega raka dojke z negativnimi bezgavkami pri bolnicah z velikim tveganjem recidiva po St.-Gallenskih merilih 1998 (velikost tumorja > 2 cm in/ali negativni ER in PR in/ali visoka histološka/jedrna stopnja (2. do 3. stopnja) in/ali starost < 35 let). Obe shemi so dajali enkrat na 3 tedne 6 ciklov. Zdravilo Docetaksel je bilo uporabljeno v 1-urni infuziji, vsa druga zdravila pa intravensko 1. dan na tri tedne. Primarna profilaktična uporaba G-CSF je postala v kraku TAC obvezna po randomizaciji 230 bolnic. Incidenca nevtropenije, febrilne nevtropenije in nevtropeničnih okužb 4. stopnje se je zmanjšala pri bolnicah, ki so prejemale primarno profilakso z G-CSF (glejte poglavje 4.8). V obeh krakih so bolnice s tumorji, ki so imeli pozitivne ER in/ali PgR, po zadnjem ciklu kemoterapije do 5 let prejemale tamoksifen 20 mg enkrat na dan. Adjuvantna radioterapija je bila uporabljenav skladu z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah. Dobilo jo je 57,3% bolnic, ki so prejemale TAC, in 51,2% bolnic, ki so prejemale FAC.

Mediano trajanje spremljanja je bilo 77 mesecev. Preživetje brez bolezni je bilo v kraku TAC dokazano značilno daljše kot v kraku FAC. Prejemnice TAC so imele 32 % manjše tveganje recidiva kot prejemnice FAC (razmerje ogroženosti = 0,68, 95 % IZ (0,49-0,93), $p = 0,01$). Tudi celotno preživetje je bilo v kraku TAC daljše: tveganje smrti je bilo med prejemnicami TAC za 24 % manjše kot med prejemnicami FAC (razmerje ogroženosti = 0,76, 95 % IZ (0,46-1,26), $p = 0,29$). Toda porazdelitev celotnega preživetja se med obema skupinama ni značilno razlikovala. Podskupine bolnic, zdravljenih s TAC, so analizirali po prospektivno opredeljenih prognostičnih dejavnikih (glejte spodnjo preglednico):

Analize podskupine - adjuvantno zdravljenje bolnic v študiji raka dojke z negativnimi bezgavkami
(analiza z-namenom-zdravljenja)

Podskupina bolnic	Število bolnic v skupini s TAC	Preživetje brez bolezni	
		Razmerje ogroženosti*	95 % IZ
Celotno	539	0,68	0,49-0,93
Starostna kategorija 1			
<50 let	260	0,67	0,43-1,05
≥50 let	279	0,67	0,43-1,05
Starostna kategorija 2			
<35 let	42	0,31	0,11-0,89
≥35 let	497	0,73	0,52-1,01
Stanje hormonskih receptorjev			
Negativno	195	0,7	0,45-1,1
Positivno	344	0,62	0,4-0,97
Velikost tumorja			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histološka stopnja			
1. stopnja (vključuje primere z neocenjeno stopnjo)	64	0,79	0,24-2,6
2. stopnja	216	0,77	0,46-1,3
3. stopnja	259	0,59	0,39-0,9
Menopavzalno stanje			
Pred menopavzo	285	0,64	0,40-1
Po menopavzi	254	0,72	0,47-1,12

*a razmerje ogroženosti Vrednost (TAC/FAC) manj kot 1 pomeni, da je kombinacija TAC povezana z daljšim preživetjem brez bolezni kot kombinacija FAC.

Opravljene so bile eksplorativne analize podskupin glede preživetja brez bolezni pri bolnicah, ki izpolnjujejo st.-gallenska merila 2009 za kemoterapijo (populacija ZNZ); predstavljene so spodaj

	TAC	FAC	Razmerje ogroženosti (TAC/FAC)	vrednost p
Podskupine	(n=539)	(n=521)	(95 % IZ)	
Izpolnjena relativna indikacija za kemoterapijo ^a				
Ne	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Da	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doksorubicin in ciklofosamid
FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin in ciklofosamid
IZ = interval zaupanja, ER = estrogenski receptor
PR = progesteronski receptor

^a Izpolnjena relativna indikacija za kemoterapijo

Razmerje ogroženosti je ocenjeno s Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti in terapevtsko skupino kot faktorjem.

Docetrez v monoterapiji

Z docetakselom sta bili v priporočenem odmerku in shemi 100 mg/m² na 3 tedne opravljene dve randomizirani primerjalni študiji III. faze, ki sta vključevali bolnice z metastatskim rakom dojke, in sicer 326 bolnic po neuspešnem alkilirajočem in 392 po neuspešnem antraciklinskem zdravljenju.

Pri bolnicah z neuspešnim alkilirajočim zdravljenjem so docetaksel primerjali z doksorubicinom (75 mg/m² na 3 tedne). Docetaksel ni vplival na celotni čas preživetja (docetaksel 15 mesecev, doksorubicin 14 mesecev, $p = 0,38$) niti na čas do napredovanja (docetaksel 27 tednov, doksorubicin 23 tednov, $p = 0,54$), je pa zvečal delež odziva (52 % v prim. s 37 %, $p = 0,01$) in skrajšal čas do odziva (12 tednov v prim. s 23 tedni, $p = 0,007$). Tri bolnice (2 %), ki so prejele docetaksel, so zdravljenje prekinile zaradi zastajanja tekočine, 15 prejemnic (9 %) doksorubicina pa ga je prekinilo zaradi kardiotskičnih učinkov (trije primeri usodnega kongestivnega srčnega popuščanja).

Pri bolnicah po neuspelem antraciklinskem zdravljenju so docetaksel primerjali s kombinacijo mitomicina C in vinblastina (12 mg/m² na 6 tednov in 6 mg/m² na 3 tedne). Docetaksel je zvečal delež odziva (33 % v prim. z 12 %, $p < 0,0001$), podaljšal čas do napredovanja (19 tednov v prim. z 11 tedni, $p = 0,0004$) in podaljšal celotno preživetje (11 mesecev v prim. z 9 meseci, $p = 0,01$).

Med študijama III. faze se je varnostni profil docetaksela skladal z varnostnim profilom, ugotovljenim v študijah II. faze (glejte poglavje 4.8).

Narejena je bila odprta multicentrična randomizirana študija III. faze za primerjavo monoterapije docetaksela in paklitaksela pri zdravljenju napredovalega raka na dojki pri bolnicah, katerih predhodno zdravljenje je moralo vključevati nek antraciklin. Skupaj 449 bolnic je bilo randomiziranih bodisi na monoterapijo z docetakselom 100 mg/m² v 1-urni infuziji bodisi na paklitaksel 175 mg/m² v 3-urni infuziji. Obe shemi so aplicirali enkrat na 3 tedne. Docetaksel ni vplival na primarno končno točko, celotni delež odziva (32 % v primerjavi s 25 %, $p = 0,10$), podaljšal pa je mediani čas do napredovanja bolezni (24,6 tedna v primerjavi s 15,6 tedna, $p < 0,01$) in mediano preživetje (15,3 meseca v primerjavi z 12,7 meseca, $p = 0,03$). Med monoterapijo z docetakselom so zabeležili več neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje (55,4 %) kot med terapijo s paklitakselom (23,0 %).

Opravljen je bila ena velika randomizirana študija III. faze, ki je vključevala 429 predhodno nezdravljenih bolnic z metastatsko boleznijo; v njej so kombinacijo doksorubicina (50 mg/m²) in docetaksela (75 mg/m²) (krak AT) primerjali s kombinacijo doksorubicina (60 mg/m²) in ciklofosfamida (600 mg/m²) (krak AC). Obe kombinaciji so aplicirali 1. dan vsakega 3. tedna.

- Čas do napredovanja je bil v kraku AT značilno daljši kot v kraku AC, $p = 0,0138$. Mediana časa do napredovanja je bila v kraku AT 37,3 tedna (95 % IZ: 33,4-42,1) in v kraku AC 31,9 tedna (95 % IZ: 27,4-36,0).
- Celotni delež odziva je bil v kraku AT značilno večji kot v kraku AC, $p = 0,009$. V kraku AT je bil celotni delež odziva 59,3 % (95 % IZ: 52,8-65,9) in v kraku AC 46,5 % (95 % IZ: 39,8- 53,2).

V tej študiji so bili v kraku AT pogostejši kot v kraku AC: huda nevtropenija (90 % v prim. z 68,6 %), febrilna nevtropenija (33,3 % v prim. z 10 %), okužbe (8 % v prim. z 2,4 %), driska (7,5 % v prim. z 1,4 %), astenija (8,5 % v prim. z 2,4 %) in bolečine (2,8 % v prim. z 0 %). Po drugi strani je bila huda anemija pogostejša v kraku AC kot v kraku AT (15,8 % v prim. z 8,5 %); pogostejši so bili tudi hudi kardiotoksični učinki: kongestivno srčno popuščanje (3,8 % v prim. z 2,8 %), absolutno zmanjšanje LVEF > 20 % (13,1 % v prim. s 6,1 %), absolutno zmanjšanje LVEF > 30 % (6,2 % v prim. z 1,1 %). Do smrti zaradi zastrupitve je prišlo pri 1 bolnici v kraku AT (kongestivno srčno popuščanje) in 4 bolnicah v kraku AC (pri 1 zaradi septičnega šoka, pri 3 zaradi kongestivnega srčnega popuščanja). V obeh krakih je bila kakovost življenja, ocenjena z vprašalnikom EORTC, med zdravljenjem in poznejšim sledenjem primerljiva in stabilna.

Docetaxel v kombinaciji s trastuzumabom

Docetaxel so v kombinaciji s trastuzumabom raziskali za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, ki so imele na tumorju hiperekspresijo HER2 in prej še niso dobivale kemoterapije za metastatsko bolezen. Stošestinoseddeset (186) bolnic je bilo randomiziranih na prejetje docetaksela (100 mg/m²) s trastuzumabom ali brez njega; 60 % bolnic je prej dobilo adjuvantno kemoterapijo na osnovi antraciklinov. Kombinacija docetaksela in trastuzumaba je bila pri bolnicah učinkovita ne glede na to, ali so prej dobile adjuvantne antracikline ali ne. Glavni test za ugotavljanje HER2-pozitivnosti v tej odločilni študiji je bila imunohistokemija (IHK). Manjši del bolnic so testirali z uporabo fluorescenčne hibridizacije *in situ* (FISH). V tej študiji je imelo 87 % bolnic bolezen, ki je bila IHK 3+, 95 % vključenih bolnic pa je imelo bolezen, ki je bila IHK 3+ in/ali FISH-pozitivna. Rezultate o učinkovitosti povzema naslednja tabela:

Parameter	Docetaxel in trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Delež odziva (95 % IZ)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Mediano trajanje odziva (meseči) (95 % IZ)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Mediani ČDN (meseči) (95 % IZ)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Mediano preživetje (meseči) (95 % IZ)	30,5 ² (26,8-no)	22,1 ² (17,6-28,9)

ČDN = čas do napredovanja; "no" pomeni, ni bilo mogoče oceniti ali še ni doseženo.

¹ celotna množica za analizo (z-namenom-zdravljenja)

² ocenjeno mediano preživetje

Docefrez v kombinaciji s kapecitabinom

Podatki multicentrične, randomizirane, kontrolirane klinične študije III. faze podpirajo uporabo docetaksela v kombinaciji s kapecitabinom za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke po neuspehu citotoksične kemoterapije, ki je vključevala antraciklin. V tej študiji so 255 bolnic randomizirali na zdravljenje z docetakselom (75 mg/m^2 v 1-urni intravenski infuziji na 3 tedne) in kapecitabinom (1.250 mg/m^2 dvakrat na dan 2 tedna s sledečim 1-tedenskim premorom). 256 bolnic so randomizirali na zdravljenje z docetakselom samim (100 mg/m^2 v 1-urni intravenski infuziji na 3 tedne). Preživetje je bilo boljše v kraku s kombinacijo docetaksel + kapecitabin ($p = 0,0126$). Mediana preživetja je bila 442 dni (docetaksel + kapecitabin) v prim. s 352 dnevi (samo docetaksel). Celotna objektivna deleža odziva v vsej randomizirani populaciji (ocena raziskovalca) sta bila 41,6 % (docetaksel + kapecitabin) in 29,7 % (samo docetaksel), $p = 0,0058$. Čas do napredovanja bolezni je bil v kraku s kombinacijo docetaksel + kapecitabin boljši ($p < 0,0001$). Mediana časa do napredovanja je bila 186 dni (docetaksel + kapecitabin) v prim. s 128 dnevi (samo docetaksel).

Nedrobnocelični pljučni rak

Bolniki, predhodno zdravljeni s kemoterapijo z radioterapijo ali brez nje

V študiji III. faze pri predhodno zdravljenih bolnikih sta bila čas do napredovanja (12,3 tedna v prim. s 7 tedni) in celotno preživetje z docetakselom v odmerku 75 mg/m^2 značilno daljša kot z najboljšo podporno oskrbo. Tudi enoletni delež preživetja je bil z docetakselom značilno daljši (40 %) kot z najboljšo podporno oskrbo (16 %). Bolniki, zdravljeni z docetakselom v odmerku 75 mg/m^2 , so rabili manj morfinskih analgetikov ($p < 0,01$), nemorfinskih analgetikov ($p < 0,01$), drugih z boleznijo povezanih zdravil ($p = 0,06$) in radioterapije ($p < 0,01$) kot tisti, ki so bili deležni najboljše podporne oskrbe.

Pri ocenljivih bolnikih je bil celotni delež odziva 6,8 %, mediana trajanja odziva pa 26,1 tednov.

Docefrez v kombinaciji s platinskimi zdravili pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo

V študiji III. faze so 1.218 bolnikov z neresektabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v stadiju IIIB ali IV, ki so imeli zmogljivost po Karnofskem 70 % ali več in za to bolezen predhodno niso dobivali kemoterapije, randomizirali v tri skupine. Prva je na 3 tedne (TCis) dobivala docetaksel (T) 75 mg/m^2 v 1-urni infuziji, ki ji je takoj sledil cisplatin (Cis) 75 mg/m^2 v 30-60 minutah. Druga je na 3 tedne dobivala docetaksel 75 mg/m^2 v 1-urni infuziji v kombinaciji s karboplatinom (AUC 6 $\text{mg/ml} \cdot \text{min}$) v 30-60 minutah, tretja pa na 4 tedne (VCis) vinorelbin (V) 25 mg/m^2 v 6-10 minutah 1., 8., 15. in 22. dan, ki mu je 1. dan ciklusov sledil cisplatin 100 mg/m^2 .

Podatke o preživetju, mediano časa do napredovanja in delež odziva v dveh krakih te raziskave prikazuje naslednja preglednica:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistična analiza
Celotno preživetje (primarna končna točka) mediana preživetja (mesece)	11,3 46 21	10,1 41	Razmerje tveganj: 1,122 [97,2 % IZ: 0,937, 1,342]* Razlika zdravljenj: 5,4 % [95 % IZ: -1,1, 12,0]
1-letno preživetje (%)		14	Razlika zdravljenj: 6,2 % [95 % IZ: 0,2, 12,3]
2-letno preživetje (%)			
Mediana časa do napredovanja (tedni):	22,0	23,0	Razmerje tveganj: 1,032 [95 % IZ: 0,876, 1,216]
Celotni delež odziva (%)	31,6	24,5	Razlika zdravljenj: 7,1 % [95 % IZ: 0,7, 13,5]

*: Korigirano za mnogokratne primerjave in prilagojeno za stratifikacijske faktorje (stadij bolezni in predel zdravljenja) na podlagi ocenljive populacije bolnikov.

Sekundarne končne točke so vključevale spremembe bolečin, celotno oceno kakovosti življenja z *EuroQoL-5D*, *Lung Cancer Symptom Scale* in spremembe zmogljivostnega stanja po Karnofskem. Rezultati teh končnih točk so podpirali rezultate primarnih končnih točk.

Za kombinacijo docetaksel/karboplatin v primerjavi z referenčno terapevtsko kombinacijo VCis ni bilo mogoče dokazati niti enakovredne niti neinferiorne učinkovitosti.

Rak prostate

Varnost in učinkovitost docetaksela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom pri bolnikih z metastatskim hormonsko neodzivnim rakom prostate je bila ocenjena v randomizirani multicentrični študiji faze III. V spodnje skupine zdravljenja je bilo randomiziranih skupno 1006 bolnikov z zmogljivostjo po Karnofskem ≥ 60 :

- Docetaksel 75 mg/m² vsake 3 tedne, 10 ciklov.
- Docetaksel 30 mg/m² aplicirano tedensko prvih 5 tednov 6 tedenskega cikla, ki se ponovi v 5-ih ciklih.
- Mitoksantron 12 mg/m² vsake 3 tedne, 10 ciklov.

Vse tri načine zdravljenja so dajali nepretrgoma v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom 5 mg dvakrat na dan.

Končna točka	Docetaksel vsake 3 tedne	Docetaksel vsak teden	Mitoksantron vsake 3 tedne
Število bolnikov	335	334	337
Mediana preživetja (mesece)	18,9	17,4	16,5
95 % IZ	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Razmerje tveganja	0,761	0,912	
95 % IZ	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	
p-vrednost ¹	0,0094	0,3624	
Število bolnikov	291	282	300
Odzivnost na PSA ² (%)	45,4	47,9	31,7
95 % IZ	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-vrednost ³	0,0005	< 0,0001	
Število bolnikov	153	154	157
Odzivnost na bolečino (%)	34,6	31,2	21,7
95 % IZ	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p- vrednost ⁴	0,0107	0,0798	
Število bolnikov	141	134	137
Odzivnost tumorja (%)	12,1	8,2	6,6
95 % IZ	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p- vrednost ⁵	0,1112	0,5853	

Stratificirani log-rang test

*Meja statistične značilnosti = 0,0175

**PSA: prostatični specifični antigen

Glede na to, da je docetaksel tedensko pokazal nekoliko boljši profil varnosti kot docetaksel vsake tri tedne, je možno, da bi določenim bolnikom koristil docetaksel tedensko.

Med skupinami zdravljenja niso opazovali statističnih razlik po oceni globalnega vprašalnika o kvaliteti življenja («Global Quality of Life«).

Adenokarcinom želodca

Opravljeno je bilo multicentrična, odprta, randomizirana študija za oceno varnosti in učinkovitosti docetaksela pri zdravljenju bolnikov z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom na gastroezofagealnem prehodu, ki za metastatsko bolezen še niso prejeli kemoterapije. Skupaj je bilo zdravljenih 445 bolnikov z oceno zmogljivosti po Karnofskem > 70; prejeli so bodisi docetaxel (T) (75 mg/m² 1. dan) v kombinaciji s cisplatinom (C) (75 mg/m² 1. dan) in 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m² na dan, 5 dni), bodisi cisplatin (100 mg/m² 1. dan) in 5-fluorouracil (1000 mg/m² na dan, 5 dni). V kraku s TCF je cikel zdravljenja trajal 3 tedne, v kraku s CF pa 4 tedne. V kraku s TCF je bilo mediano število ciklov na bolnika 6 (razpon: od 1 do 16), v kraku s CF pa 4 (razpon: od 1 do 12). Glavno merilo učinkovitosti je bil čas do napredovanja (ČDN). V kraku s TCF se je tveganje za napredovanje zmanjšalo za 32,1 %, ČDN pa je bil ob tem značilno daljši (p = 0,0004). V kraku s TCF je bilo značilno daljše (p = 0,0201) tudi celotno preživetje, tveganje umrljivosti pa se je zmanjšalo za 22,7 %.

Rezultate učinkovitosti povzema spodnja tabela:

Učinkovitost docetaksela pri zdravljenju bolnikov z adenokarcinomom želodca

Končna točka	TCF n = 221	CF n = 224
Mediano ČDN (mesece) (95 % IZ)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Razmerje tveganja (95 % IZ) *vrednost p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Mediano preživetje (mesece) (95 % IZ)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-letna ocena (%)	18,4	8,8
Razmerje tveganja (95 % IZ) *vrednost p	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
celotni delež odziva (popolni odziv + delni odziv) (%)	36,7	25,4
vrednost p	0,0106	
napredujoča bolezen kot najboljši celotni odziv (%)	16,7	25,9

*nestratificirani log-rang test

Analiza podskupin po starosti, spolu in rasi dosledno kaže prednost kraka s TCF pred krakom s CF.

Ponovna analiza preživetja, narejena pri medianem času spremljanja 41,6 mesecev, ni več pokazala statistično značilne razlike, čeprav je bila shema s TCF še vedno ugodnejša; pokazala pa je, da so koristi TCF v primerjavi s CF jasno opazne med 18. in 30. mesecem spremljanja.

V celoti pa rezultati kakovosti življenja in klinične koristi dosledno kažejo izboljšanje v kraku s TCF. Pri bolnikih, zdravljenih s TCF, je bil v primerjavi s tistimi, ki so jih zdravili s CF, daljši tako čas do 5 % trajnega poslabšanja splošnega zdravstvenega stanja po vprašalniku QLQ-C30 (p = 0,0121) kot čas do trajnega poslabšanja stanja zmogljivosti po Karnofskem (p = 0,0088).

Rak glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX323)

Varnost in učinkovitost zdravila docetaksel za induksijsko zdravljenje bolnikov s skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenjevali v multicentrični odprti randomizirani študiji faze III (TAX323). V tej študiji so 358 bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti po WHO 0 ali 1 randomizirali v enega od dveh terapevtskih krakov.

Bolniki v kraku z docetakselom so prejeli docetaksel (T) 75 mg/m², ki mu je sledil cisplatin (P) 75 mg/m², temu pa 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² na dan v obliki neprekinjene infuzije 5 dni. To shemo so uporabljali 4 cikle vsake 3 tedne, če so po 2 ciklih opazili vsaj majhen odziv (> 25 % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije (z najkrajšim presledkom 4 tedne in najdaljšim presledkom 7 tednov) so bolniki, ki jim bolezen ni napredovala, 7 tednov dobivali radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (TPF/RT). Bolniki v primerjalnem kraku so dobili cisplatin (P) 100 mg/m², ki mu je sledil 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² na dan 5 dni. To terapevtsko shemo so uporabljali vsake tri tedne za 4 cikle, če so po 2 ciklih opazili vsaj manjši odziv (> 25 % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije, z minimalnim intervalom 4 tednov in maksimalnim intervalom 7 tednov, so bolniki, katerih bolezen ni napredovala, 7 tednov prejemali radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (PF/RT). Lokoregionalno terapijo z obsevanjem so aplicirali bodisi s konvencionalno frakcijo (1,8 Gy - 2,0 Gy enkrat na dan, 5 dni na teden v celotnem odmerku 66 do 70 Gy), ali s pospešenimi/ hiperfrakcioniranimi shemami obsevalnega zdravljenja (dvakrat na dan, z minimalnim intervalom med frakcijama 6 ur, 5 dni na teden). Za pospešene sheme so priporočili celotni odmerek 70 Gy, za hiperfrakcionirne sheme pa 74 Gy. Kirurška resekcija je bila dovoljena po kemoterapiji, pred radioterapijo ali po njej. Bolniki na kraku TPF so prejemali antibiotično profilakso s ciprofloksacinom v odmerku 500 mg peroralno dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dne vsakega cikla, ali enakovredno profilakso. Primarni končni cilji v tej študiji, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), je bilo signifikantno daljše na kraku TPF kot na kraku PF, p = 0,0042 (mediano PFS: 11,4 proti 8,3 meseca), celotni mediani čas spremljanja pa je bil 33,7 meseca. Tudi mediano celotno preživetje (OS) je bilo signifikantno daljše na kraku TPF kot na kraku PF (mediano OS: 18,6 proti 14,5 mesecev) z 28 % zmanjšanjem tveganja smrti, p = 0,0128. Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v spodnji tabeli:

Učinkovitost zdravila docetaksel za indukcijsko zdravljenje bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovanim SCCHN (analiza z namenom zdravljenja)

Končna točka	Docetaksel+ Cis+5-FU n = 177	Cis+5-FU n = 181
Mediano preživetje brez napredovanja bolezni (meseči) (95 % IZ) Popravljenost razmerje tveganja (95 % IZ) *p-vrednost	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Mediano preživetje (meseči) (95 % IZ) Razmerje tveganja (95 % IZ) **p-vrednost	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Najboljši celotni odziv na kemoterapijo (%) (95 % IZ) ***p-vrednost	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Najboljši celotni odziv na proučevano zdravljenje [kemoterapija +/- radioterapija] (%) (95 % IZ) ***p-vrednost	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Mediano trajanje odziva na kemoterapijo ± radioterapijo (meseči) (95 % IZ) Razmerje tveganja (95 % IZ) ***p-vrednost	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Razmerje tveganj manj kot 1 je v prid kombinaciji docetaksel + cisplatin + 5-FU

*Model po Cox-u (prilagoditev glede na mesto primarnega tumorja, klinični stadij T in N in stanje zmogljivosti po WHO)

**Log-rank test

***Hi - kvadrat test

Parametri kvalitete življenja

Pri bolnikih, zdravljenih s TPF, se je lestvica globalnega zdravja signifikantno manj poslabšala kot pri tistih, ki so bili zdravljeni s PF (p = 0,01, uporabljena je bila lestvica EORTC QLQ-C30).

Parametri klinične koristnosti

Lestvica stanja zmogljivosti s podlestvicama za glavo in vrat (PSS-HN), namenjenima merjenju razumljivosti govora, sposobnosti uživanja hrane na javnem mestu in normalnosti hrane, je signifikantno govorila v korist TPF v primerjavi s PF.

Mediani čas do prvega poslabšanja stanja zmogljivosti po WHO je bil signifikantno daljši v kraku TPH kot v kraku PF. Lestvica intenzivnosti bolečine se je med zdravljenjem izboljšala v obeh skupinah, kar kaže na ustrezno zdravljenje bolečine.

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX324)

Varnost in učinkovitost docetaksela za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenili v randomizirani multicentrični odprti študiji III. faze (TAX324). V tej študiji so 501 bolnika z lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po WHO randomizirali v enega od dveh krakov. Študijska populacija je obsegala bolnike s tehnično neresektabilno boleznijo, bolnike z majhno verjetnostjo kirurške ozdravitve in bolnike, ki so stremeli k ohranitvi organov. Vrednotenje učinkovitosti in varnosti je obravnavalo izključno točko preživetja, uspeha ohranitve organov ni obravnavalo. Bolniki v kraku z docetakselom so dobili docetaksel (T) 75 mg/m² v intravenski infuziji 1. dan, ki mu je sledil cisplatin (P) 100 mg/m² v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m²/dan od 1. do 4. dneva. Cikluse so ponavljali 3 cikluse vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili kemoradioterapijo (KRT) po protokolu (TPF/KRT). Bolniki v primerjalnem kraku so dobivali cisplatin (P) 100 mg/m² v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji 1. dan in nato stalno intravensko infuzijo 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m²/dan od 1. do 5. dneva. Cikluse so ponavljali 3 cikluse vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili KRT po protokolu (PF/KRT).

Bolniki v obeh terapevtskih krakih so po indukcijski kemoterapiji dobili 7 tednov kemoradioterapije; najkrajši presledek je bil 3 tedne in ne več kot 8 tednov po začetku zadnjega ciklusa (22. do 56. dan zadnjega ciklusa). Med radioterapijo so vsak teden dobili karboplatin (AUC 1,5) v enurni intravenski infuziji do največ 7 odmerkov. Bolnike so obsevali z megavoltažno opremo s frakcioniranjem enkrat na dan (2 Gy na dan, 5 dni na teden 7 tednov, tako da je bil celotni odmerek 70-72 Gy). Operacija na primarnem mestu bolezni in/ali vratu je prišla v poštev kadarkoli po koncu kemoradioterapije. Vsi bolniki v kraku z docetakselom so profilaktično dobili antibiotike. Primarna končna točka učinkovitosti v raziskavi je bilo celotno preživetje (CP). CP je bilo značilno daljše (log-rang test, p = 0,0058) pri shemi z docetakselom kot s PF (mediano CP: shema z docetakselom 70,6, PF 30,1 meseca). Ob tem so pri shemi z docetakselom ugotovili tudi 30 % zmanjšanje tveganja umrljivosti v primerjavi s PF (razmerje ogroženosti (OR) = 0,70, 95 % interval zaupanja (IZ) = 0,54-0,90); celotni mediani čas spremljanja je bil 41,9 meseca. Sekundarna končna točka, preživetje brez napredovanja (PBN), je pokazala 29 % zmanjšanje tveganja za napredovanje ali smrt ter 22-mesečno izboljšanje medianega PBN (35,5 mesecev pri TPF in 13,1 pri PF). Tudi to je bilo statistično značilno: RO 0,71, 95 % IZ 0,56-0,90, log-rang test p = 0,004.

Rezultate učinkovitosti prikazuje spodnja tabela:

Učinkovitost docetaksela v indukcijskem zdravljenju bolnikov
z lokalno napredovalim SCCHN (analiza z-namenom-zdravljenja)

Končna točka	Docetaksel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Mediano celotno preživetje (mesece) (95 % IZ)	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
Razmerje ogroženosti: (95 % IZ) *Vrednost p	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Mediano PBN (mesece) (95 % IZ)	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6-20,2)
Razmerje ogroženosti: (95 % IZ) **Vrednost p	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Najboljši celotni odziv (CR + PR) na kemoterapijo (%) (95 % IZ)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
Vrednost p	0,070	
Najboljši celotni odziv (CR + PR) na raziskovano terapijo [kemoterapija +/- kemoradioterapija] (%) (95 % IZ)	76,5 (70,8 – 81,5)	71,5 (65,5 – 77,1)
Vrednost p	0,209	

Razmerje ogroženosti manj kot 1 pomeni prednost kombinacije docetaksel + cisplatin + fluorouracil

*Nekorigirani log-rang test

**Nekorigirani log-rang test, nekorogiran za multiple primerjave

***Test hi-kvadrat, nekorogiran za multiple primerjave

NP - ni podatka

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko docetaksela so ocenili pri onkoloških bolnikih po uporabi 20-115 mg/m² v študijah I. faze. Kinetični profil docetaksela ni odvisen od odmerka in se sklada s trirazdelčnim farmakokinetičnim modelom, pri čemer je razpolovni čas faze a 4 minute, P 36 minut in y 11,1 ure. Pozna faza je deloma posledica razmeroma počasnega prehajanja docetaksela iz perifernega prostora. Po aplikaciji odmerka 100 mg/m² v enourni infuziji je bila povprečna največja koncentracija v plazmi 3,7 (ig/ml, ustrezna AUC pa 4,6 h.[^]g/ml. Povprečni celotni telesni očistek je bil 21 l/h/m², volumen

porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa 113 l. Interindividualno variiranje celotnega telesnega očistka je bilo približno 50 %. Docetaksel je v več kot 95 % vezan na plazemske beljakovine.

Pri treh onkoloških bolnikih so opravili študijo s ^{14}C -docetakselom. Docetaksel se je po oksidacijski presnovi terc-butilestrske skupine s posredovanjem citokroma P450 v sedmih dneh izločil v urin in blato. Na račun urinskega izločanja je šlo približno 6 %, na račun fekalnega pa 75 % aplicirane radioaktivnosti. Približno 80 % radioaktivnosti v blatu se izloči v prvih 48 urah v obliki enega pomembnega in treh manj pomembnih neaktivnih presnovkov; zelo malo zdravila se izloči nespremenjenega.

Farmakokinetične analize docetaksela na populaciji so opravili pri 577 bolnikih. Z modelom dobljeni farmakokinetični parametri so bili zelo blizu parametrom, ocenjenim v študijah I. faze. Starost in spol bolnika nista spremenila farmakokinetike docetaksela. Pri majhnem številu bolnikov ($n = 23$) z biokemičnimi izvidi, ki so nakazovali blago do zmerno okvaro jetrne funkcije (ALT, AST > 1,5-kratna ULN hkrati z alkalno fosfatazo > 2,5-kratno ULN), se je celotni očistek v povprečju zmanjšal za 27 % (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z blagim do zmernim zastajanjem tekočine se očistek docetaksela ni spremenil; za bolnike s hudim zastajanjem tekočine podatkov ni.

V kombinaciji uporabljeni docetaksel ne vpliva ne na očistek doksorubicina ne na koncentracijo doksorubicinola (presnovka doksorubicina) v plazmi. Docetaksel, doksorubicin in ciklofosamid pri sočasni aplikaciji ne vplivajo na farmakokinetiko drug drugega.

Študija I. faze za oceno učinka kapecitabina na farmakokinetiko docetaksela in obratno ni odkrila, da bi kapecitabin vplival na farmakokinetiko docetaksela (C_{\max} in AUC), ali da bi docetaksel vplival na farmakokinetiko 5'-DFUR, pomembnega presnovka kapecitabina.

Očistek docetaksela v kombinaciji s cisplatinom je bil podoben kot po monoterapiji. Farmakokinetični profil cisplatina, uporabljenega kmalu po infuziji docetaksela, je podoben kot po uporabi samega cisplatina.

Kombinacija docetaksela, cisplatina in 5-fluorouracila pri 12 bolnikih s čvrstimi tumorji ni vplivala na farmakokinetiko vsakega posameznega zdravila.

Učinek prednizona na farmakokinetiko docetaksela, ki so ga aplicirali s standardno premedikacijo z deksametazonom so študirali pri 42 bolnikih. Opaziti ni bilo nobenih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogeni potencial docetaksela ni raziskan.

Dokazano je, da je docetaksel mutagen v mikronukleusnem in kromosomskem aberacijskem testu na celicah CHO-K1 *in vitro* ter v mikronukleusnem testu pri miših *in vivo*. Ni pa izzval mutagenosti v Amesovem testu ali preskusu genske mutacije CHO/HGPRT. Ti izsledki se skladajo s farmakološkim delovanjem docetaksela.

Neželeni učinki na moda, opisani v študijah toksičnosti na glodalcih, nakazujejo, da lahko docetaksel prizadene možko plodnost

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vehikel:

brezvodni etanol

Polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6

Ne uporabljajte opreme ali naprav iz PVC-ja. Zdravilo Docefrez ni kompatibilno z opremo ali napravami iz PVC-ja.

6.3 Rok uporabnosti

Viala

24 mesecev

Pripravljena raztopina

Pripravljena raztopina vsebuje 24 mg/ml docetaksela in jo je treba uporabiti takoj po pripravi.

Vendar je dokazano, da je pripravljena raztopina fizično in kemično stabilna v času roka uporabe 8 ur, če je shranjena pri temperaturi med 2°C in 8°C ali pod 25°C, končna raztopina pa 4 ure, če je shranjena pri temperaturi do 25 °C .

Iz mikrobiološkega vidika pa je treba pripravljeno raztopino uporabiti takoj. Če raztopine ne uporabimo takoj, moramo zagotoviti ustrezen čas roka uporabe in pogoje shranjevanja pred uporabo, po navadi je to do 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bila v nadzorovanih in ustreznih aseptičnih pogojih raztopina znova pripravljena in razredčena.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (od 2°C do 8°C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini, da jo zaščitite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanje pripravljenega in razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Docefrez, 80 mg, prašek in vehikel za pripravo koncentrata za raztopino za infundiranje

Viala s praškom:

15-mililitrska viala iz prozornega stekla tipa 1 s sivim brombutilnim zamaškom in živordečo aluminijasto zaporko.

Viala z vehiklom:

5-mililitrska viala iz prozornega stekla tipa 1 s sivim brombutilnim zamaškom in rjavo aluminijasto zaporko.

V vsakem pakiranju je :

- ena viala z enim odmerkom praška z 80 mg docetaksela (plus 18 % dodatka celotni vsebini: 94,4 mg) in
- ena viala za vehikel z enim odmerkom s 4 ml vehikla za zdravilo Docefrez (35,4 % (m/m) etanola v polisorbatu 80).

Dodatek vsebine v viali zagotavlja, da je mogoče po razredčenju s celotno vsebino priložene viala z vehiklom iz viala izvleči najmanjšo prostornino pripravljenega koncentrata z 20 mg oziroma 80 mg docetaksela, ki jo je mogoče ekstrahirati.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Docetaksel je antineoplastično sredstvo, zato je tako kot pri ravnanju z drugimi morebitno citotoksičnimi učinkovinami potrebna previdnost pri pripravi raztopin docetaksela. V vseh korakih uporabite ustrezno aseptično tehniko.

Če pride prašek, pripravljen koncentrat ali raztopina docetaksela za infundiranje v stik s kožo, jo je treba takoj in temeljito umiti z milom in vodo. Če pride prašek, pripravljen koncentrat ali raztopina docetaksela za infundiranje v stik s sluznico, jo je treba takoj in temeljito sprati z vodo.

Pred uporabo je treba pripravljen koncentrat in raztopino za infundiranje pregledati. Če raztopina vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.

Ne uporabljajte opreme ali naprav iz PVC-ja. Zdravilo Docefrez ni kompatibilno z opremo ali napravami iz PVC-ja.

Prašek in vehikel Docefrez za pripravo koncentrata za raztopino za infundiranje sta namenjena za enkratno uporabo.

Navodila za pripravo raztopine

Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, utegne biti potrebna več kot ena viala. Primer: za odmerek 140 mg docetaksela bi potrebovali eno 80-miligramsko pakiranje in tri 20-miligramska pakiranja. Ustrezno število vial s praškom Docefrez pustite stati na sobni temperaturi (od 15°C do 25°C) 5 minut. Z injekcijsko brizgo z nameščeno iglo izvlecite celotno vsebino ustrezne viala z vehiklom za Docefrez in jo vbrizgajte v ustrezne viala s praškom Docefrez.

Dobro pretresite, da se prašek popolnoma raztopi (prašek se bo raztopil v manj kot 90 sekundah). Pripravljena raztopina vsebuje približno 24 mg/ml docetaksela in jo je treba uporabiti takoj po pripravi.

Priprava koncentrata za raztopino za infundiranje

Po pripravi vsebuje vsaka viala izvlečeno količino koncentrata, približno 0,84 ml, kar ustreza približno 20 mg docetaksela.

Po pripravi vsaka viala vsebuje izvlečljivo količino pribl. 3,36 ml koncentrata, ki ustreza pribl. 80 mg docetaksela.

Z graduiranimi injekcijskimi brizgami z iglo izvlecite količino koncentrata (24,4 mg/ml docetaksela), ki ustreza potrebnemu odmerku (mg) za bolnika (iz ustreznega števila vial).

To količino koncentrata je treba injicirati v 250-mililitrsko infuzijsko vrečko ali steklenico, v kateri je bodisi 5-odstotna raztopina glukoze (50 mg/ml) ali 0,9-odstotna raztopina natrijevega klorida (9 mg/ml) za infundiranje.

Če je potreben odmerek docetaksela večji od 200 mg, uporabite več infuzijskega vehikla, tako da končna koncentracija v raztopini za infundiranje ne preseže koncentracije docetaksela 0,74 mg/ml.

Raztopino v infuzijski vrečki ali steklenici lahko ročno premešate z nagibanjem sem in tja.

Odmerjanje

Infuzijsko raztopino docetaksela je treba uporabiti v 4 urah, odmeriti pa jo je treba aseptično v 1 uri pri sobni temperaturi in pri normalni osvetlitvi.

Odlaganje

Vsak neuporabljen izdelek in ves odpadni material je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska
tel: +31-23-5685501
faks: +31-23-5685505

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/10/630/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 10 maj 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o izdelku so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) na naslovu <http://www.ema.europa.eu>

DODATEK II

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OBSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance kot je opisan v različici 6 (z datumom Januar 2010), predstavljen v Modulu 1.8.1 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in da deluje, preden da zdravilo v promet in toliko časa, kolikor bo zdravilo v uporabi.

Načrt za obvladovanje tveganja

Navedba ni smiselno potrebna.

Vloga temelji na referenčnem zdravilu, za katerega niso bila ugotovljena varnostna vprašanja, ki bi zahtevala dodatne aktivnosti za zmanjšanje tveganja.

Redna posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

PSUR morajo biti predloženi v skladu s časovnim razporedom za predložitev PSUR za referenčno zdravilo.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

Embalaza 20 mg

1. IME ZDRAVILA

Prašek in vehikel Docefrez 20 mg za koncentrat infuzijske tekočine
Docetaksel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka viala za en odmerek v obliki praška vsebuje 20 mg docetaksela (brez vode). Po pripravi vsebuje 1 ml koncentrata 24 mg docetaksela.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Raztopilo:
Polisorbat 80 in etanol, brez vode

Za dodatne informacije glejte brošuro.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in raztopilo za koncentrat infuzijske tekočine
1 viala praška
1 viala raztopila

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo razredčite. **Za enkratno uporabo.**

Pred uporabo preberite brošuro v embalaži.

Intravenozna uporaba, po pripravi in razredčitvi.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Hranite izven dosega otrok.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

CITOTOKSIČNO.
Posebni previdnosti ukrepi ob uporabi.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Hranite v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo hranite v zunanji embalaži, da jo zaščitite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljene izdelke ali odpadni material odstranite skladno z lokalnimi zahtevami.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/10/630/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Etiketa viala praška 20 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Docefrez 20 mg prašek in raztopilo za koncentrat infuzijske tekočine

Docetaksel

Intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo razredčite.

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

20 mg docetaksel (brez vode)

Po pripravi vsebuje 1 ml koncentrata 24 mg docetaksela (brez vode).

6. DRUGI PODATKI

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CITOTOKSIČNO

Posebni previdnosti ukrepi ob uporabi

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Etiketa vial raztopila za Docefrez 20 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

VEHIKEL za Docefrez 20 mg

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo natančno preberite navodila.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml (35,4 % etanola v polisorbatu 80)

6. DRUGI PODATKI

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

Embalaža 80 mg

1. IME ZDRAVILA

Docefrez 80 mg prašek in raztopilo za koncentrat infuzijske tekočine
docetaksel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka viala vsebuje 80 mg docetaxela (brez vode). Po pripravi vsebuje 1 ml koncentrata 24 mg docetaxela.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Raztopilo:
Polisorbat 80 in etanol, brez vode

Za dodatne informacije glejte brošuro.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in raztopilo za koncentrat infuzijske tekočine
1 viala praška
1 viala raztopila

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo razredčite. **Za enkratno uporabo.**

Pred uporabo preberite brošuro v embalaži.

Intravenozna uporaba, po pripravi in razredčitvi.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Hranite izven dosega otrok.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

CITOTOKSIČNO
Posebni previdnosti ukrepi ob uporabi

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Hranite v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo hranite v zunanji embalaži, da jo zaščitite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljene izdelke ali odpadni material odstranite skladno z lokalnimi zahtevami

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nizozemska.

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/10/630/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Etikera viala praška 80 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Docefrez 80 mg prašek in raztopilo za koncentrat infuzijske tekočine

docetaksel

intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo razredčite

Pred uporabo preberite brošuro v embalaži.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

80 mg docetaxel (brez vode)

Po pripravi 1 ml koncentrata vsebuje 24 mg docetaxela (brez vode).

6. DRUGI PODATKI

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CITOTOKSIČNO

Posebni previdnosti ukrepi ob uporabi

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Etiketa vial raztopila za Docefrez 80 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Razredčilo docefrez 80 mg.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite brošuro v embalaži

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

4 ml (35,4 % etanola v polisorbatu 80)

6. DRUGI PODATKI

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO
Docefrez 20 mg koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje
Docetaksel

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali z bolnišničnim farmacevtom.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali bolnišničnega farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Docefrez in za kaj ga uporabljamo
2. Pred uporabo zdravila Docefrez
3. Kako uporabljati zdravilo Docefrez
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Docefrez
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO DOCEFREZ IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Docefrez vsebuje aktivno učinkovino docetaksel. Docetaksel se pridobiva iz iglic tise in spada v skupino zdravil proti raku, imenovanih taksoidi.

Docefrez se uporablja bodisi samostojno bodisi v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje naslednjih oblik raka:

- za zdravljenje napredovalega raka dojke se lahko uporablja sam ali v kombinaciji z doksorubicinom ali trastuzumabom ali kapecitabinom;
- za zdravljenje zgodnjega raka dojke brez ali s prizadetostjo bezgavk se lahko uporablja v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom;
- za zdravljenje pljučnega raka se lahko uporablja sam ali v kombinaciji s cisplatinom;
- za zdravljenje raka prostate se lahko uporablja v kombinaciji s prednizonom ali prednizonomom;
- za zdravljenje metastatskega raka želodca se uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom;
- za zdravljenje raka glave in vratu se zdravilo uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO DOCEFREZ

Docefreza ne smete dobiti, če:

- če ste alergični na (preobčutljivi za) docetaksel ali katerikoli sestavino zdravila Docefrez.
- imate premajhno število belih krvnih celic.
- imate hudo bolezen jeter.

Z Docefrez-om bodite izredno previdni

Zdravnika opozorite v primeru:

- težav s srcem
- težav z jetri
- težav z ledvicami

Pred vsakim odmerkom zdravila Docefrez vam bodo pregledali krvi za preverjanje ali je število vaših rdečih krvnih celic in delovanje jeter ustrezno.

Uporaba drugih zdravil

Zdravnika ali medicinsko sestro opozorite, če uživate ali ste nedavno uživali kakšna druga zdravila, vključno z zdravili, ki jih prejmete brez recepta.

Zdravnika še posebej opozorite, če uživate zdravila, ki vsebujejo eno ali več naslednjih aktivnih snovi:

- ritonavir in druge proteazne inhibitorje, za zdravljenje infekcije HIV/AIDS;
- ketokonazol in itrakonazol, za zdravljenje glivičnih infekcij;
- ciklosporin, za zaviranje imunskega sistema (npr. po presaditvi);
- eritromicin, antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje bakterijskih infekcij.

Nosečnost

Pred uporabo kateregakoli zdravila se posvetujte z zdravnikom.

Docefrez NE smete dobiti, če ste noseči, razen če vam zdravnik tako izrecno naloži.

Med zdravljenjem s tem zdravilom ne smete zanositi in morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Če med zdravljenjem zanosite, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Če ste moški, ki se zdravi z Docefrezom, se vam svetuje, da med zdravljenjem in vsaj 6 mesecev po njem ne oplodite svoje partnerice ter, da poiščete nasvet glede konzervacije sperme, kajti Docetaksel lahko vpliva na plodnost moškega.

Dojenje

Med zdravljenjem s Docefrezom NE smete dojit.

Vožnja in uporaba strojev

Ni raziskav o vplivu Docefreza na zmožnost vožnje in uporabe strojev. Kljub temu, glede na to, da lahko povzroči vrtoglavico, utrujenost in omedlevico, v primeru da se pojavijo ti neželeni učinki ne vozite ali uporabljajte strojev.

Pomembne informacije o sestavinah v Docefrez

Topilo vsebuje majhne količine etanola (alkohol), manj kot 100 g na odmerek.

3. UPORABA ZDRAVILA DOCEFREZ

Zdravnik bo izračunal vaš dnevni odmerek glede na površino vašega telesa v m² (odvisno od telesne mase in višine) in vašega splošnega stanja.

Zdravilo Docefrez vam bo v bolnišnici dal strokovni zdravstveni delavec. Daje se v žilo (intravenozna infuzija) približno eno uro. Infuzijo Docefrez-a običajno prejmete vsake tri tedne.

Vaš zdravnik bo morda spremenil odmerek in/ali pogostost odmerjanja glede na rezultate krvnih preiskav, vaše splošno stanje in pojav določenih neželenih učinkov. Zdravnika ali medicinsko sestro obvestite o pojavu zvišane telesne temperature, diareje, vnetja v ustni votlini, občutka otrplosti ali mravljincev.

Zdravnik vam bo morda predpisal kakšna druga zdravila pred ali med zdravljenjem z Docefrez-om:

- za zmanjšanje alergijskih reakcij ali zadrževanje tekočine (predhodno zdravljenje s peroralnim kortikosteroidom kot je na primer dexamethasone);
- za pospeševanje delovanja kostnega mozga za proizvodnjo večjega števila krvnih celic (npr. filgrastim).

V primeru dodatnih vprašanj o uporabi izdelka, se obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila lahko Docefrez povzroči neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh osebah.

Stranski učinki se lahko pojavijo različno pogosto, kar je določeno kot sledi:

- zelo pogosti se pojavijo pri več kot 1 uporabniku na 10 uporabnikov
- pogosti: učinek pri 1 do 10 uporabnikov na 100 uporabnikov
- občasni: učinek pri 1 do 10 uporabnikov na 1.000 uporabnikov
- redki: učinek pri 1 do 10 uporabnikov na 10.000 uporabnikov
- zelo redki: učinek pri manj kot 1 uporabniku na 10.000 uporabnikov
- neznano: pogostosti ni možno oceniti z razpoložljivimi podatki.

Najpogostejši neželeni učinek zdravila Docefrez ob samostojni uporabi, je zmanjšanje število rdečih krvnih celic ali belih krvnih celic, plešavost, slabost, bruhanje, vnetja v ustni votlini, diareja in utrujenost (vsi zelo pogosti).

Zdravnika ali medicinsko sestro nemudoma med ali po infuziji obvestite, če opazite katerega izmed naslednjih simptomov alergijske reakcije (zelo običajno):

- rdečica, kožne reakcije, srbenje;
- občutek utesnjenosti v prsih, težave z dihanjem;
- vročica ali mrzlica;
- bolečine v hrbtu;
- nizek krvni tlak.

Drugi zelo pogosti neželeni učinki:

- povišana telesna temperatura*: nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro;
- okužbe, vključno s pljučnico in krvno zastrupitvijo
- znižano število rdečih krvnih celic (slabokrvnost s simptomi kot so bledica, slabotnost);
- znižano število belih krvnih celic (dovzetnost za infekcije);
- znižano število trombocitov (povečana nevarnost nepričakovane krvavitve);
- alergijske reakcije (glejte zgoraj);
- glavobol* , nespečnost*;
- občutek otrplosti ali mravljincev, motnje okusa (zaradi poškodovanih živcev);
- bolečine v mišičnih sklepih;
- vnetje oči ali povečano solzenje;
- otekline zaradi tekočin iz limfnih žlez, ki se širijo na neobičajnih mestih;
- otekanje rok, nog;
- zadihanost, kašelj*;
- kapljanje iz nosu; vnetje grla in nosu*;
- krvavitve iz nosu;
- vnetje v ustni votlini;
- slabost, bruhanje, slaba prebava* , bolečine v trebuhu*;
- diareja, zaprtje*;
- izguba las;
- rdečica in otekanje dlani ali podplatov na nogah, kar lahko povzroči lupljenje kože (se lahko pojavi tudi na rokah, obrazu ali telesu)*;
- obarvanost nohtov* , ki se lahko začnejo cepiti;
- bolečine v mišicah; bolečine hrbta ali bolečine v kosteh*;
- sprememba ali izostanek menstruacije*;
- utrujenost, bolečine, simptomi kot pri gripi*;
- izguba apetita (anoreksija), izguba ali pridobivanje teže*.

Pogosti neželeni učinki:

- glivične infekcije ust (oralna kandidoza);
- dehidracija;
- vrtoglavica, poslabšan sluh;
- znižanje krvnega tlaka (hipotenzija), srčne okvare; neredni srčni utrip (aritmija);
- suha usta, težavno ali boleče požiranje, vnetje požiralnika (oesophagitis);
- krvavitve;
- povišani jetrni encimi (v krvnih testih);

Neobičajni stranski učinki:

- omedlevica;
- na mestu vboda, kožne reakcije, vnetje žil ali otekanje;
- vnetje debelega črevesa, tankega črevesa; črevesna perforacija;
- krvni strdki.

Če je Docefrez predpisan v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, se lahko resnost ali pogostost stranskih učinkov poveča. Stranski učinki označeni z “*” so bili opaženi v primerih, ko je Docefrez bil predpisan v kombinaciji.

Če kateri izmed stranskih učinkov postane resnejši ali če opazite stranske učinke, ki niso navedeni v tej brošuri, povejte zdravniku ali medicinski sestri.

5. HRAMBA ZDRAVILA DOCEFREZ

Hranite izven dosega otrok.

Zdravila Docefrez ne uporabljajte po preteku roka uporabe, ki je naveden na embalaži in steklenički po POTEKU.

Datum preteka roka uporabe se nanaša na zadnji dan meseca.

Hranite v hladilniku (2°C - 8°C).

Ne zamrzujte.

Vialo hranite v zunanji embalaži, da jo zaščitite pred svetlobo.

Pripravljeni raztopino uporabite nemudoma po pripravi.

Kemična in fizikalna stabilnost pripravljene (rekonstituirane) raztopine je 8 ur pri shranjevanju pri temperaturi med 2 °C in 8 °C ali pod 25°C in za končno raztopino za infuzijo 4 ure pri sobni temperaturi.

Infuzijo morate uporabiti v roku 4 ur (pod 25 °C).

Zdravil ne smete odstranjevati v odpadne vode ali gospodinjske odpadke. O odstranjevanju neuporabljenih zdravil se posvetujte s farmacevtom. S temi ukrepi boste pomagali ohranjati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Sestavine Docefrez

- zdravilna učinkovina je docetaksel.
- Docefrez 20 mg prašek in vehikel za pripravo koncentrata za infuzijo. Vsaka viala vsebuje 20 mg docetaksela (brez vode). Po pripravi vsebuje 1 ml koncentrata 24 mg docetaksela. Raztopina vsebuje 35,4 % etanola in polisorbata 80.

Kakšen je Docefrez in vsebina pakiranja

Prašek in vehikel Docefrez 20 mg za pripravo koncentrata za raztopino infundiranje:

Viala s praškom: Docefrez je bel liofoliziran prašek, v brezbarvni stekleni viali s sivim gumijastim pokrovom brez lateksa in zelenim aluminijastim zamaškom.

Viala z vehiklom: 1 ml čistega, brezbarvnega vehikla v stekleni viali s sivim gumijastim pokrovom brez lateksa in modrim aluminijastim zamaškom.

Vsako pakiranje vsebuje: 1 vialo s praškom in 1 vialo z vehiklom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nizozemska

tel. +31 (0)23 568 5501

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH

Kandelstrasse 7

79199 Kirchzarten

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España
SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France
SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia
SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Zadnja potrditev navodila za uporabo

Podrobne informacije o zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA):
[://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

NAVODILA ZA UPORABO GLEDE PRIPRAVE KONCENTRATA ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE DOCEFREZ 20 mg IN VEHIKLA DOCEFREZ

Pomembno je, da pred pripravo osnovne raztopine Docefrez ali raztopine za infundiranje Docefrez v celoti preberete ta navodila.

1. PRIPRAVEK

Prašek Docefrez 20 mg/ml je bel do snežno bel liofiliziran prašek, ki vsebuje 20 mg (plus 22 % prenapoljenosti: 24,4 mg) docetaksela (brez vode). Raztopina za Docefrez je 35,4 % raztopina etanola (brez vode) v polisorbatu 80. Po pripravi vsebuje 1 ml koncentrata 24 mg docetaksela.

2. OPREMA

Docefrez je na voljo v vialah z enim odmerkom.

Vsako pakiranje praška Docefrez 20 mg za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje vialo z enim odmerkom docetaksela (brez vode) (20 mg s polnjenjem 24,4 mg kot liofiliziran prašek in ustrezno vialo z enim odmerkom 1 ml raztopine sestavljene iz 35,4 % (t/t) etanola (brez vode) v polisorbatu 80.

Prenapolnjenje zagotavlja, da je po razredčitvi s celotnim izločljivim volumnom raztopine vialo z vehiklom za Docefrez, minimalen izločljivi volumen 0,84 ml, ki vsebuje 20 mg docetaksela (brez vode).

Docefrez vialo morate hraniti v hladilniku. Ne zamrzujte. Docefrez ne smete uporabljati po preteku roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in vialah.

2.1 Docefrez 20 mg viala s praškom

Docefrez 20 mg prašek in vehikel za pripravo koncentrata za raztopino za infundiranje

- Viala Docefrez 20 mg vsebuje bel do sivo bel liofiliziran prašek, v 5 ml cevasti brezbarvni viali z 20 mm sivim pokrovom in zaprto s temno zelenim aluminijastim tesnilom.
- Vsaka viala Docefrez 20 mg vsebuje 20 mg docetaksela (brez vode) (plus 22% prenapoljenosti: 24,4 mg docetaksela).

2.2 Docefrez 20 mg viala z vehiklom

Vehikel za docefrez je 35,4 % etanola v polisorbatu 80.

Vehikel za docefrez 20 mg, prašek za raztopino za infuzijo

- Viala vehikla za Docefrez 20 mg je brezbarvnega cevastega stekla tipa 1 z 20 mm omniflex plus sivim brombutilnim gumijasto zaporko, zatesnjenim z 20 mm temnomodrim dvižnim aluminijastim tesnilom
- Vsaka viala topila docefreza 20 mg vsebuje 1 ml 35,4 % etanola v polisorbatu 80

Vključena prekomerna količina zagotavlja da je, po razredčitvi celotne količine priložene vialo vehikla, najmanjša izločljiva količina pripravljene koncentrata, ki individualno vsebuje 20 mg ali 80 mg docetaksela, lahko odstranjena iz vialo.

3. PRIPOROČILA ZA VARNO RAVNANJE

Docefrez je antineoplastično zdravilo in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je pri ravnanju in pripravi raztopin Docefrez potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic.

Če pride koncentrat, osnovna raztopina ali raztopina za infundiranje Docefrez v stik s kožo, jo je treba takoj in temeljito umiti z milom in vodo. Če pride koncentrat, osnovna raztopina ali raztopina za infundiranje Docefreza v stik s sluznicami, jih je treba takoj in temeljito umiti z vodo.

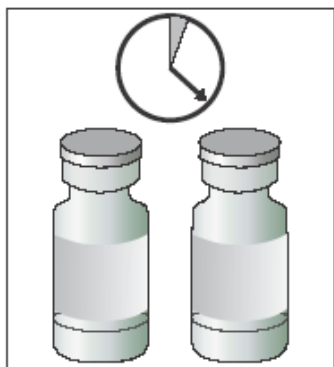
4. PRIPRAVA ZA INTRAVENSKO APLIKACIJO

Ne uporabljajte PVC opreme ali naprav. Docefrez ni združljiv s PVC opremo ali napravami.

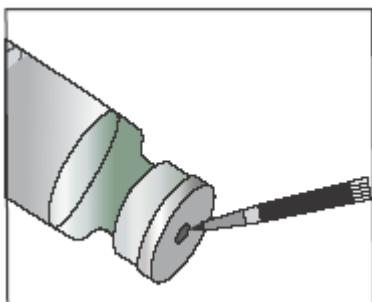
Prašek in raztopilo docefrez za koncentrat infuzijske tekočine je za enkratno uporabo.

4.1 Priprava osnovne raztopine Docefrez (10 mg docetaksela/ml)

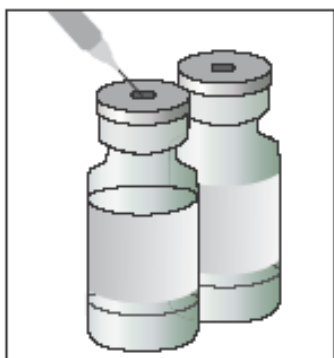
- 4.1.1** Če so vialo shranjene v hladilniku, pustite potrebno število škatel Docefrez 5 minut stati na sobni temperaturi (do 25 °C).



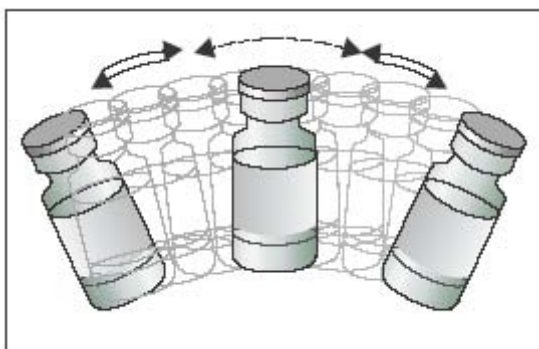
- 4.1.2** Uporabite injekcijsko brizgo z nameščeno iglo in aseptično izvlecite celotno količino vehikla za Docefrez iz vialo tako, da vialo delno obrnete.



- 4.1.3** Vbrizgajte celotno vsebino injekcijske brizge v ustrezno vialo Docefreza.

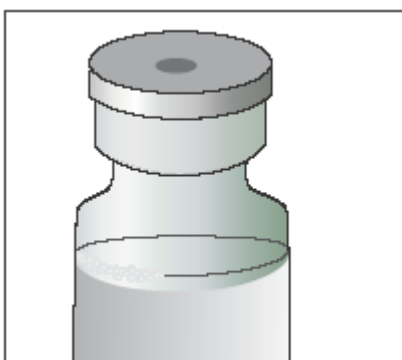


4.1.4 Odstranite brizgo in iglo ter dobro pretresite, za popolno solubilizacijo praška.



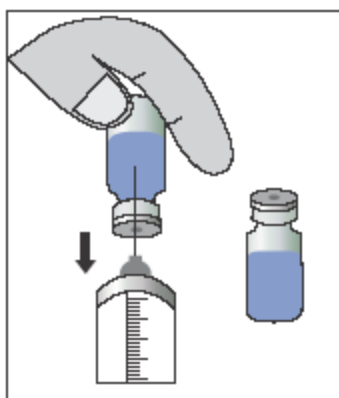
4.1.5 Pripravljena viala naj stoji 5 minut na sobni temperaturi (manj kot 25°C). Potem preverite, ali je raztopina homogena in bistra.

Pripravljena raztopina vsebuje približno 24 mg/ml docetaksela in jo je treba uporabiti nemudoma po pripravi. Sicer pa je s preizkusom dokazano, da se kemična in fizična obstojnost pripravljene raztopine ohrani 8 ur, če je shranjena med 2°C in 8°C ali na sobni temperaturi (manj kot 25°C)



4.2 Priprava infuzijske raztopine

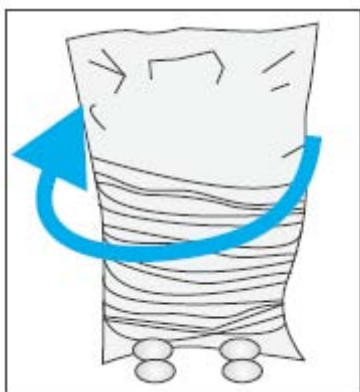
4.2.1 Za pripravo potrebnega odmerka za pacienta boste morda morali uporabiti več kot eno vialo. Odvisno od potrebnega odmerka za pacienta v mg, aseptično izvlecite potrebno količino iz ustreznega števila pripravljenih raztopin s pomočjo oštevilčene brizge z iglo. Na primer, za odmerek od 140 mg docetaksela bo potreben en 80 miligramski pakiranje in tri 20 miligramski pakiranja. Pripravljena raztopina vsebuje približno ~ 24 mg/ml docetaksela, kar ustreza izločeni količini od približno 20 mg/0,84 ml in 80 mg/3,36 ml.



- 4.2.2** Potrebno količino osnovne raztopine vbrizgajte v 250-ml infuzijsko vrečko ali steklenico, v kateri je 5 % raztopina glukoze ali raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0.9%) za infundiranje. Če je potreben odmerek večji od 200 mg docetaksela, uporabite več infuzijskega vehikla, tako da končna koncentracija v raztopini za infundiranje ne preseže koncentracije docetaksela 0,74 mg /ml.



- 4.2.3** Infuzijsko vrečko ali steklenico ročno premešajte z nagibanjem sem in tja.



- 4.2.4** Raztopino za infundiranje Docefreza je treba uporabiti v 4 urah. Aplicirati jo je treba aseptično v 1-urni infuziji, pri sobni temperaturi (do 25°C) in v pogojih običajne svetlobe.

- 4.2.5** Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi osnovno raztopino in raztopino za infundiranje Docefrez pred uporabo pregledati; če vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.



5. ODLAGANJE

Vse materiale, uporabljene pri razredčevanju in aplikaciji, je treba odstraniti skladno z lokalnimi

predpisi

NAVODILO ZA UPORABO
DOCEFREZ 80 mg koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje
docetaksel

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali z bolnišničnim farmacevtom.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali bolnišničnega farmacevta.

Navodilo vsebuje:

7. Kaj je zdravilo Docefrez in za kaj ga uporabljamo
8. Pred uporabo zdravila Docefrez
9. Kako uporabljati zdravilo Docefrez
10. Možni neželeni učinki
11. Shranjevanje zdravila Docefrez
12. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO DOCEFREZ IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Docefrez vsebuje aktivno substanco docetaksel. Docetaksel se pridobiva iz iz iglic tise in spada v skupino zdravil proti raku, imenovanih taksoidi.

Docefrez se uporablja bodisi samostojno bodisi v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje naslednjih oblik raka:

- za zdravljenje napredovalega raka dojke se lahko uporablja sam ali v kombinaciji z doksorubicinom ali trastuzumabom ali kapecitabinom;
- za zdravljenje zgodnjega raka dojke brez ali s prizadetostjo bezgavk se lahko aplicira v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom;
- za zdravljenje pljučnega raka se lahko uporablja sam ali v kombinaciji s cisplatinom;
- za zdravljenje raka prostate se lahko uporablja v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom;
- za zdravljenje metastatskega raka želodca se uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.
- za zdravljenje raka glave in vratu se zdravilo uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO DOCEFREZ

Docefreza ne smete dobiti, če:

- če ste alergični na (preobčutljivi za) docetaksel ali katerikoli sestavino zdravila Docefrez.
- imate premajhno število belih krvnih celic.
- imate hudo bolezen jeter.

Z Docefrez-om bodite izredno previdni

Zdravnika opozorite v primeru:

- težav s srcem
- težav z jetri
- težav z ledvicami

Pred vsakim odmerkom Docefrez boste imeli pregled krvi za preverjanje ali je število vaših rdečih krvnih celic in delovanje jeter primerno.

Uporaba drugih zdravil

Zdravnika ali medicinsko sestro opozorite, če uživate ali ste nedavno uživali kakšna druga zdravila,

vključno z zdravili, ki jih prejmete brez recepta.

Zdravnika še posebej opozorite, če uživate zdravila, ki vsebujejo eno ali več naslednjih aktivnih snovi:

- ritonavir in druge proteazne inhibitorje, za zdravljenje infekcije HIV/AIDS;
- ketokonazol in itrakonazol, za zdravljenje glivičnih infekcij;
- ciklosporin, za zaviranje imunskega sistema (npr. po presaditvi);
- eritromicin, antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje bakterijskih infekcij.

Nosečnost

Pred uporabo kateregakoli zdravila se posvetujte z zdravnikom.

Docefrez NE smete dobiti, če ste noseči, razen čav vam zdravnik tako izrecno naloži.

Med zdravljenjem s tem zdravilom ne smete zanositi in morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Če med zdravljenjem zanosite, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Če ste moški, ki se zdravi z Docefrezom, se vam svetuje, da med zdravljenjem in vsaj 6 mesecev po njem ne oplodite svoje partnerice ter, da poiščete nasvet glede konzervacije sperme, kajti Docetaksel lahko vpliva na plodnost moškega.

Dojenje

Med zdravljenjem s Docefrezom NE smete dojeti.

Vožnja in uporaba strojev

Ni raziskav o vplivu Docefreza na zmožnost vožnje in uporabe strojev. Kljub temu, glede na to, da lahko povzroči vrtoglavico, utrujenost in omedlevico, v primeru da se pojavijo ti neželeni učinki ne vozite ali uporabljajte strojev.

Pomembne informacije o sestavinah v Docefrez

Topilo vsebuje majhne količine etanola (alkohol), manj kot 100 g na odmerek.

3. UPORABA ZDRAVILA DOCEFREZ

Zdravnik bo izračunal vaš dnevni odmerek glede na površino vašega telesa v m² (odvisno od telesne mase in višine) in vašega splošnega stanja.

Zdravilo Docefrez vam bo v bolnišnici dal strokovni zdravstveni delavec. Daje se v žilo (intravenozna infuzija) približno eno uro. Infuzijo Docefrez-a običajno prejmete vsake tri tedne.

Vaš zdravnik bo morda spremenil odmerek in/ali pogostost odmerjanja glede na rezultate krvnih preiskav, vaše splošno stanje in pojav določenih neželenih učinkov. Zdravnika ali medicinsko sestro obvestite o pojavu zvišane telesne temperature, diareje, vnetja v ustni votlini, občutka otrplosti ali mravljincev.

Zdravnik vam bo morda predpisal kakšna druga zdravila pred ali med zdravljenjem z Docefrez-om:

- za zmanjšanje alergijskih reakcij ali zadrževanje tekočine (predhodno zdravljenje s peroralnim kortikosteroidom kot je na primer dexamethasone);
- za pospeševanje delovanja kostnega mozga za proizvodnjo večjega števila krvnih celic (npr. filgrastim).

V primeru dodatnih vprašanj o uporabi izdelka, se obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila lahko Docefrez povzroči neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh osebah.

Stranski učinki se lahko pojavijo različno pogosto, kar je določeno kot sledi:

- zelo pogosti se pojavijo pri več kot 1 uporabniku na 10 uporabnikov
- pogosti: učinek pri 1 do 10 uporabnikov na 100 uporabnikov
- občasni: učinek pri 1 do 10 uporabnikov na 1.000 uporabnikov
- redki: učinek pri 1 do 10 uporabnikov na 10.000 uporabnikov
- zelo redki: učinek pri manj kot 1 uporabniku na 10.000 uporabnikov
- neznano: pogostosti ni možno oceniti z razpoložljivimi podatki.

Najpogostejši neželeni učinek zdravila Docefrez ob samostojni uporabi, je zmanjšanje število rdečih krvnih celic ali belih krvnih celic, plešavost, slabost, bruhanje, vnetja v ustni votlini, diareja in utrujenost (vsi zelo pogosti).

Zdravnika ali medicinsko sestro nemudoma med ali po infuziji obvestite, če opazite katerega izmed naslednjih simptomov alergijske reakcije (zelo običajno):

- rdečica, kožne reakcije, srbenje;
- občutek utesnjenosti v prsih, težave z dihanjem;
- vročica ali mrzlica;
- bolečine v hrbtu;
- nizek krvni tlak.

Drugi zelo pogosti neželeni učinki:

- povišana telesna temperatura*: nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro;
- okužbe, vključno s pljučnico in krvno zastrupitvijo
- znižano število rdečih krvnih celic (slabokrvnost s simptomi kot so bledica, slabotnost);
- znižano število belih krvnih celic (dovzetnost za infekcije);
- znižano število trombocitov (povečana nevarnost nepričakovane krvavitve);
- alergijske reakcije (glejte zgoraj);
- glavobol* , nespečnost*;
- občutek otrplosti ali mravljincev, motnje okusa (zaradi poškodovanih živcev);
- bolečine v mišičnih sklepih;
- vnetje oči ali povečano solzenje;
- otekline zaradi tekočin iz limfnih žlez, ki se širijo na neobičajnih mestih;
- otekanje rok, nog;
- zadihanost, kašelj*;
- kapljanje iz nosu; vnetje grla in nosu*;
- krvavitve iz nosu;
- vnetje v ustni votlini;
- slabost, bruhanje, slaba prebava*, bolečine v trebuhu*;
- diareja, zaprtje*;
- izguba las;
- rdečica in otekanje dlani ali podplatov na nogah, kar lahko povzroči lupljenje kože (se lahko pojavi tudi na rokah, obrazu ali telesu)*;
- obarvanost nohtov*, ki se lahko začnejo cepiti;
- bolečine v mišicah; bolečine hrbta ali bolečine v kosteh*;
- sprememba ali izostanek menstruacije*;
- utrujenost, bolečine, simptomi kot pri gripi*;
- izguba apetita (anoreksija), izguba ali pridobivanje teže*.

Pogosti neželeni učinki:

- glivične infekcije ust (oralna kandidoza);
- dehidracija;
- vrtoglavica, poslabšan sluh;

- znižanje krvnega tlaka (hipotenzia), srčne okvare; neredni srčni utrip (aritmija);
- suha usta, težavno ali boleče požiranje, vnetje požiralnika (oesophagitis);
- krvavitve;
- povišani jetrni encimi (v krvnih testih);

Neobičajni stranski učinki:

- omedlevica;
- na mestu vboda, kožne reakcije, vnetje žil ali otekanje;
- vnetje debelega črevesa, tankega črevesa; črevesna perforacija;
- krvni strdki.

Če je Docefrez predpisan v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, se lahko resnost ali pogostost stranskih učinkov poveča. Stranski učinki označeni z “*” so bili opaženi v primerih, ko je Docefrez bil predpisan v kombinaciji.

Če kateri izmed stranskih učinkov postane resnejši ali če opazite stranske učinke, ki niso navedeni v tej brošuri, povejte zdravniku ali medicinski sestri.

5. HRAMBA ZDRAVILA DOCEFREZ

Hranite izven dosega otrok.

Zdravila Docefrez ne uporabljajte po preteku roka uporabe, ki je naveden na embalaži in steklenički po POTEKU.

Datum preteka roka uporabe se nanaša na zadnji dan meseca.

Hranite v hladilniku (2°C - 8°C).

Ne zamrzujte.

Vialo hranite v zunanji embalaži, da jo zaščitite pred svetlobo.

Pripravljeno raztopino uporabite nemudoma po pripravi.

Kemična in fizikalna stabilnost pripravljene (rekonstituirane) raztopine je 8 ur pri shranjevanju pri temperaturi med 2 °C in 8 °C ali pod 25°C in za končno raztopino za infuzijo 4 ure pri sobni temperaturi.

Infuzijo morate uporabiti v roku 4 ur (pod 25 °C).

Zdravil ne smete odstranjevati v odpadne vode ali gospodinjnske odpadke. O odstranjevanju neuporabljenih zdravil se posvetujte s farmacevtom. S temi ukrepi boste pomagali ohranjati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Sestavine Docefrez

- Zdravilna učinkovina je docetaksel.
Docefrez 80 mg prašek in vehikel za pripravo koncentrata za infuzijo. Vsaka steklenička vsebuje 80 mg docetaxela (brez vode). Po pripravi vsebuje 1 ml koncentrata 24 mg docetaxela.
- Raztopina vsebuje 35,4% etanola in polisorbata 80.

Kakšen je Docefrez in vsebina pakiranja

Prašek in vehikel Docefrez 80 mg za pripravo koncentrata za raztopino infundiranja:

Viala s praškom: Docefrez je bel liofiliziran prašek, v brezbarvni stekleni viali s sivim gumijastim pokrovom brez lateksa in rdečim aluminijastim zamaškom.

Viala z vehiklom: 4 ml čistega, brezbarvnega vehikla v stekleni viali s sivim gumijastim pokrovom brez lateksa in rjavim aluminijastim zamaškom.

Vsako pakiranje vsebuje: 1 vialo s praškom in 1 vialo z raztopilom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska
tel. +31 (0)23 568 5501

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Eesti

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Zadnja potrditev navodila za uporabo

Podrobne informacije o zdravilu je na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA):
[://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

NAVODILA ZA UPORABO GLEDE PRIPRAVE KONCENTRATA ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE DOCEFREZ 80 mg IN VEHIKLA DOCEFREZ

Pomembno je, da pred pripravo osnovne raztopine Docefrez ali raztopine za infundiranje Docefrez v celoti preberete ta navodila.

1. PRIPRAVEK

Prašek Docefrez 80 mg je bel do snežno bel liofoliziran prašek, ki vsebuje 80 mg (plus 18% prenapolnjenosti: 94,4 mg) docetaxela (brez vode). Raztopina za Docefrez je raztopina 35,4% etanola (brez vode) v polisorbatu 80. Po pripravi vsebuje 1 ml koncentrata 24 mg docetaksela.

2. OPREMA

Docefrez je na voljo v vialah z enim odmerkom.

Vsako pakiranje praška Docefrez 80 mg za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje vialo z enim odmerkom docetaksela (brez vode) (80 mg s polnjenjem 94,4 mg kot liofoliziran prašek in ustrezno vialo z enim odmerkom z 4,0 ml raztopine sestavljene iz 35,4% (t/t) etanola (brez vode) v polisorbatu 80.

Prenapolnjenje zagotavlja, da je po razredčitvi s celotnim izločljivim volumnom raztopine viala za Docefrez, minimalni izločljivi volumen 3,36 ml, ki vsebuje 80 mg docetaksela (brez vode).

Docefrez viala morate hraniti v hladilniku. Ne zamrzujte. Docefrez ne smete uporabljati po preteku roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in vialah.

2.1 Docefrez 80 mg viala s praškom

Docefrez 80 mg prašek in vehikel za pripravo koncentrata za raztopino za infundiranje

- Viala Docefrez 80 mg vsebuje bel do sivo bel liofoliziran prašek, v 15 ml cevasti brezbarvni viali z 20 mm sivim pokrovom in zaprto z rdečim aluminijastim tesnilom.
- Vsaka viala Docefrez 80 mg vsebuje 80 mg docetaxela (brez vode) (plus 18% prenapolnjenosti: 94,4 mg docetaxela).

2.2 Docefrez 80 mg viala z vehiklom

Raztopilo za docefrez je 35,4% etanola v polisorbatu 80.

Raztopilo za docefrez 80 mg, prašek za raztopino za infuzijo

- Viala vehikla za Docefrez 80 mg je brezbarvnega cevastega stekla tipa 1 z 20 mm omniflex plus sivim brombutilnim gumijasto zaporko, zatesnjenim z 20 mm temnomodrim dvižnim aluminijastim tesnilom.
- Vsaka viala topila docefreza 80 mg vsebuje 1 ml 35,4% etanola v polisorbatu 80

Vključena prekomerna količina zagotavlja da je, po razredčitvi celotne količine priložene viala vehikla, najmanjša izločljiva količina pripravljene koncentrata, ki individualno vsebuje 20 mg ali 80 mg docetaksela, lahko odstranjena iz viala.

3. PRIPOROČILA ZA VARNO RAVNANJE

Docefrez je antineoplastično zdravilo in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je pri ravnanju in pripravi raztopin Docefrez potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic.

Če pride koncentrat, osnovna raztopina ali raztopina za infundiranje Docefrez v stik s kožo, jo je treba takoj in temeljito umiti z milom in vodo. Če pride koncentrat, osnovna raztopina ali raztopina za infundiranje Docefrez v stik s sluznicami, jih je treba takoj in temeljito umiti z vodo.

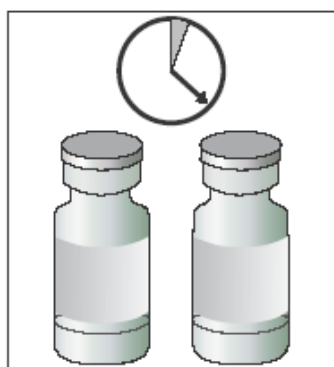
4. PRIPRAVA ZA INTRAVENSKO APLIKACIJO

Ne uporabljajte PVC opreme ali naprav. Docefrez ni združljiv s PVC opremo ali napravami.

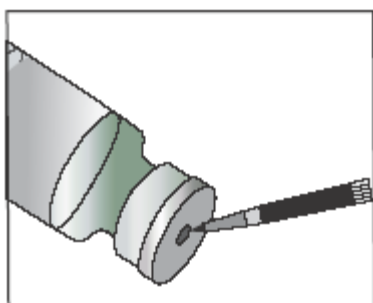
Prašek in raztopilo docefrez za koncentrat infuzijske tekočine je za enkratno uporabo.

4.1 Priprava osnovne raztopine Docefrez (10 mg docetaksela/ml)

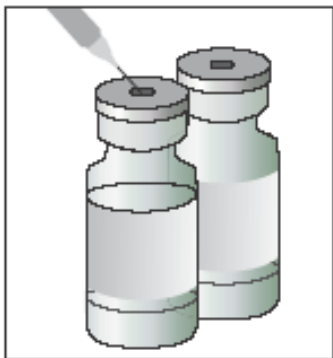
4.1.1 Če so vialo shranjene v hladilniku, pustite potrebno število škatel Docefrez 5 minut stati na sobni temperaturi (do 25 °C).



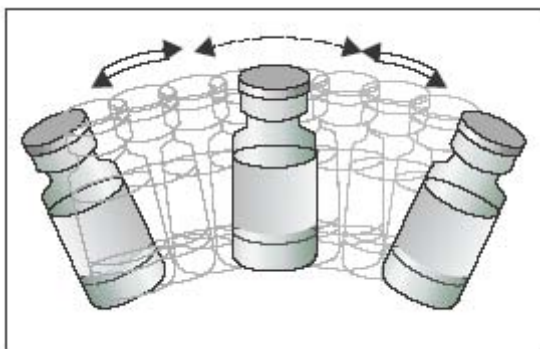
4.1.2 Uporabite injekcijsko brizgo z nameščeno iglo in aseptično izvlecite celotno količino vehikla za Docefrez iz vialo tako, da vialo delno obrnete.



4.1.3 Vbrizgajte celotno vsebino injekcijske brizge v ustrezno vialo Docefreza.

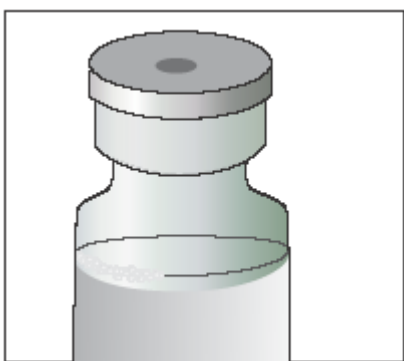


4.1.4 Odstranite brizgo in iglo ter dobro pretresite, za popolno solubilizacijo praška.



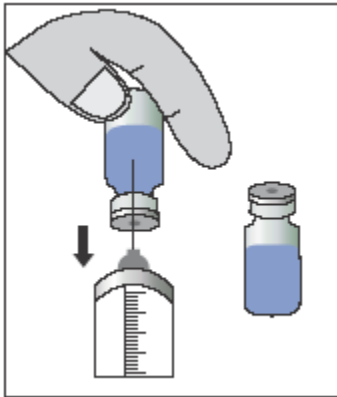
4.1.5 Pripravljena viala naj stoji 5 minut na sobni temperaturi (manj kot 25°C). Potem preverite, ali je raztopina homogena in bistra.

Pripravljena raztopina vsebuje približno 24 mg/ml docetaxela in jo je treba uporabiti nemudoma po pripravi. Sicer pa je s preizkusom dokazano, da se kemična in fizična obstojnost pripravljene raztopine ohrani 8 ur, če je shranjena med 2°C in 8°C ali na sobni temperaturi (manj kot 25°C).

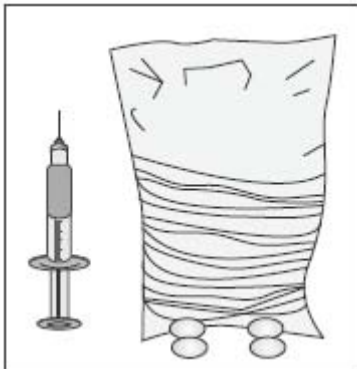


4.2 Priprava infuzijske raztopine

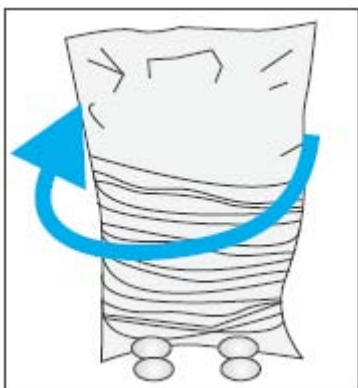
4.2.1 Za pripravo potrebnega odmerka za pacienta boste morda morali uporabiti več kot eno vialo. Odvisno od potrebnega odmerka za pacienta v mg, aseptično izvlecite potrebno količino iz ustreznega števila pripravljenih raztopin s pomočjo oštevilčene brizge z iglo. Na primer, za odmerek od 140 mg docetaksela bo potreben en 80 miligramski pakiranje in tri 20 miligramska pakiranja. Pripravljena raztopina vsebuje približno ~ 24 mg/ml docetaksela, kar ustreza izločeni količini od približno 20 mg/0,84 ml in 80 mg/3,36 ml.



4.2.2 Potrebno količino osnovne raztopine vbrizgajte v 250-ml infuzijsko vrečko ali steklenico, v kateri je 5 % raztopina glukoze ali raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0.9%) za infundiranje. Če je potreben odmerek večji od 200 mg docetaksela, uporabite več infuzijskega vehikla, tako da končna koncentracija v raztopini za infundiranje ne preseže koncentracije docetaksela 0,74 mg /ml.



4.2.3 Infuzijsko vrečko ali steklenico ročno premešajte z nagibanjem sem in tja.



4.2.4 Raztopino za infundiranje Docefrez je treba uporabiti v 4 urah. Aplicirati jo je treba aseptično v 1-urni infuziji, pri sobni temperaturi (do 25°C) in v pogojih običajne svetlobe.

4.2.5 Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi osnovno raztopino in raztopino za infundiranje Docefrez pred uporabo pregledati; če vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.



5. ODLAGANJE

Vse materiale, uporabljene pri razredčevanju in aplikaciji, je treba odstraniti skladno z lokalnimi predpisi..