

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Docetaksel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala koncentrata Docetaksel Teva 20 mg/0,72 ml vsebuje 20 mg docetaksela. En ml koncentrata vsebuje 27,73 mg docetaksela.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala koncentrata vsebuje 25,1 % (m/m) brezvodnega etanola (181 mg brezvodnega etanola).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje

Koncentrat je bistra, viskozna, rumena do rjavorumena raztopina.

Vehikel je brezbarvna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Rak dojke

Zdravilo Docetaksel Teva v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom je indicirano 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).

Zdravilo Docetaksel Teva v kombinaciji z doksorubicinom je indicirano za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki se zaradi te bolezni še niso zdravile s citotoksično terapijo.

Zdravilo Docetaksel Teva v monoterapiji je indicirano 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.

Zdravilo Docetaksel Teva v kombinaciji s trastuzumabom je indicirano za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, katerih tumorji imajo prekomerno izražen HER2 in ki se predhodno niso zdravile s kemoterapijo za metastatsko bolezen.

Zdravilo Docetaksel Teva v kombinaciji s kapecitabinom je indicirano za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke po neuspeli citotoksični kemoterapiji. Predhodna kemoterapija bi morala vključevati antraciklin.

## Nedrobnocelični pljučni rak

Zdravilo Docetaxel Teva je indicirano za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, pri katerih predhodna kemoterapija ni bila uspešna.

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

## Rak prostate

Zdravilo Docetaxel Teva v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim, hormonsko neodzivnim rakom prostate.

## Adenokarcinom želodca

Zdravilo Docetaxel Teva v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom na gastroezofagealnem prehodu, ki se predhodno niso zdravili s kemoterapijo za metastatsko bolezen.

## Rak glave in vratu

Zdravilo Docetaxel Teva v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom je indicirano za induksijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

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

### Odmerjanje

Pri zdravljenju raka dojke, nedrobnoceličnega pljučnega raka, raka želodca ter raka glave in vratu se lahko kot premedikacija uporabijo peroralni kortikosteroidi, kot je deksametazon v odmerku 16 mg dnevno (npr. 8 mg dvakrat dnevno), v trajanju treh dni, in sicer en dan pred aplikacijo docetaksela, razen v primeru kontraindikacij (glejte poglavje 4.4).

Pri zdravljenju raka prostate, v primeru sočasne uporabe prednizona ali prednizolona, se priporoča premedikacija s peroralnim deksametazonom v odmerku 8 mg, in sicer 12 ur, 3 ure in 1 uro pred infuzijo docetaksela (glejte poglavje 4.4).

Za ublažitev tveganja hematološke toksičnosti se lahko profilaktično uporabi G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor, granulocitne kolonije stimulirajoči faktor).

Docetaxel se aplicira v enourni infuziji vsake tri tedne.

### Rak dojke

Pri dopolnilnem zdravljenju operabilnega raka dojke s pozitivnimi in negativnimi bezgavkami je priporočeni odmerek docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$ , apliciran eno uro po doksorubicinu  $50 \text{ mg/m}^2$  in ciklofosfamidu  $500 \text{ mg/m}^2$  vsake 3 tedne po 6 ciklov (TAC režim) (glejte tudi Prilaganje odmerka med zdravljenjem).

Za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke je priporočeni odmerek docetaksela v monoterapiji  $100 \text{ mg/m}^2$ . Kot zdravljenje prvega izbora se docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  daje v kombinaciji z doksorubicinom ( $50 \text{ mg/m}^2$ ).

Za kombinacijo s trastuzumabom je priporočeni odmerek docetaksela  $100 \text{ mg/m}^2$  vsake 3 tedne, s tedensko aplikacijo trastuzumaba. V ključnem preskušanju so s prvo infuzijo docetaksela začeli dan po prvem odmerku trastuzumaba. Nadaljnje odmerke docetaksela so aplicirali nemudoma po koncu

infuzije trastuzumaba, če so bolniki predhodni odmerek trastuzumaba dobro prenašali. Za odmerjanje in dajanje trastuzumaba glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

V kombinaciji s kapecitabinom je priporočeni odmerek docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$  na 3 tedne, kombiniran s kapecitabinom  $1250 \text{ mg/m}^2$  dvakrat dnevno (v 30 minutah po obroku) 2 tedna, čemur sledi enotedenski premor. Za izračun odmerka kapecitabina glede na telesno površino glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina.

#### Nedrobnocelični pljučni rak

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki se še niso zdravili s kemoterapijo, je priporočeni režim odmerjanja docetaksel v odmerku  $75 \text{ mg/m}^2$ , ki mu takoj sledi 30- do 60-minutna aplikacija cisplatina v odmerku  $75 \text{ mg/m}^2$ . Za zdravljenje po neuspehu predhodne kemoterapije na podlagi platine je priporočeni odmerek  $75 \text{ mg/m}^2$  v monoterapiji.

#### Rak prostate

Priporočeni odmerek docetaksela je  $75 \text{ mg/m}^2$ . Prednizon ali prednizolon v peroralnem odmerku 5 mg dvakrat dnevno se daje neprekinjeno (glejte poglavje 5.1).

#### Adenokarcinom želodca

Priporočeni odmerek docetaksela je  $75 \text{ mg/m}^2$  v enourni infuziji, ki mu sledi cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$  v eno- do triurni infuziji (oboje samo prvi dan); temu sledi 5-fluorouracil  $750 \text{ mg/m}^2$  dnevno v 24-urni stalni infuziji 5 dni, z začetkom ob koncu infuzije cisplatina.

Zdravljenje se ponavlja na 3 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 tudi Prilaganje odmerjanja med zdravljenjem).

#### Rak glave in vratu

Pred aplikacijo cisplatina in po njej morajo bolniki dobiti premedikacijo z antiemetiki in ustrezno hidracijo. Profilaktični G-CSF se lahko uporabi, da se ublaži tveganje za hematološko toksičnost. Vsi bolniki v kraku z docetakselom študij TAX 323 in TAX 324 so dobivali antibiotično profilakso.

- Indukcijska kemoterapija in nato obsevanje (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  $75 \text{ mg/m}^2$  v enourni infuziji, ki ji prvi dan sledi enourna infuzija cisplatina v odmerku  $75 \text{ mg/m}^2$ , temu pa sledi neprekinjena infuzija 5-fluorouracila v odmerku  $750 \text{ mg/m}^2$  dnevno, ki traja 5 dni. Ta režim zdravljenja se uporabi v 4 ciklih na vsake 3 tedne. Po kemoterapiji se morajo bolniki zdraviti z obsevanjem.
- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)  
Za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) (neresektabilen, majhna verjetnost kirurške ozdravitve, namen ohranitve organa) je priporočeni odmerek docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$  v enourni intravenski infuziji prvi dan, ki mu sledi cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  v 30-minutni do 3-urni infuziji in nato neprekinjena intravenska infuzija 5-fluorouracila  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$  od prvega do četrtega dne. Ta režim zdravljenja se uporabi v 3 ciklih na vsake 3 tedne. Po kemoterapiji morajo bolniki dobiti še kemoradioterapijo.

Za prilagoditve odmerkov cisplatina in 5-fluorouracila glejte ustrezní povzetek glavnih značilnosti zdravila.

#### Prilaganje odmerka med zdravljenjem

##### Splošno

Docetaksel je treba aplicirati, ko je število nevtrofilcev  $\geq 1500 \text{ celic/mm}^3$ .

Pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z docetakselom doživeli febrilno nevtropenijo, zmanjšanje števila nevtrofilcev na  $< 500 \text{ celic/mm}^3$  za več kot en teden, hude ali kumulativne kožne reakcije ali hudo

periferno nevropatijo, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 100 mg/m<sup>2</sup> na 75 mg/m<sup>2</sup> oziroma s 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Če bolnik tudi pri odmerku 60 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Bolnicam, pri katerih se razvije stomatitis 3. ali 4. stopnje, je treba odmerek zmanjšati na 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### V kombinaciji s cisplatinom

Bolnikom, ki uvodoma dobijo docetaksel v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in imajo v predhodnem krogu zdravljenja najmanjše število trombocitov < 25.000 celic/mm<sup>3</sup>, bolnikom, ki doživijo febrilno nevtropenijo, in bolnikom z resnimi nehematološkimi toksičnimi učinki je treba odmerek docetaksela v naslednjih ciklikih zmanjšati na 65 mg/m<sup>2</sup>. Za prilagoditve odmerkov cisplatina glejte ustrezní 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 0 ali 1 in znova uporabite 100 % izvirnega odmerka.
- Pri bolnikih, pri katerih se drugič pojavijo toksični učinki 2. stopnje ali prvič učinki 3. stopnje kadarkoli med ciklom zdravljenja, zdravljenje odložite, dokler se ne zmanjšajo na stopnjo 0 ali 1, nato pa zdravljenje nadaljujte z docetakselom v odmerku 55 mg/m<sup>2</sup>.
- V primeru vsakega ponovnega pojava toksičnih učinkov ali pojava toksičnih učinkov 4. stopnje odmerjanje docetaksela prekinite.

Za prilagajanje odmerka trastuzumaba 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/m<sup>2</sup>. Če se pojavijo nadaljnje epizode zapletene nevtropenije, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 60 na 45 mg/m<sup>2</sup>. V primeru trombocitopenije 4. stopnje je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Bolniki ne smejo prejeti povne cikel docetaksela, dokler se število nevtrofilcev ne poveča na > 1500 celic/mm<sup>3</sup> in število trombocitov na > 100.000 celic/mm<sup>3</sup>. Če ti toksični učinki trajajo, zdravljenje prekinite (glejte poglavje 4.4).

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

<b>toksični učinek</b>	<b>prilagoditev odmerka</b>
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 cikli zdravljenja opustite samo 5-FU tretji pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %
stomatitis/mukozitis 4. stopnje	prvi pojav: med vsemi naslednjimi cikli zdravljenja opustite samo 5-FU drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %

Za prilagoditve odmerjanja cisplatina in 5-fluorouracila glejte ustrezeni povzetek glavnih značilnosti zdravila.

V ključnem preskušanju pri bolnikih s skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu, pri katerih se je pojavila zapletena nevtropenija (ki vključuje dolgotrajno nevtropenijo, febrilno nevtropenijo ali okužbo), je bilo priporočeno, naj se v vseh naslednjih ciklih za profilaktično kritje (na primer med 6. in 15. dnevom) uporablja G-CSF.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Bolniki z okvaro jeter

Glede na farmakokinetične podatke o monoterapiji z docetakselom v odmerku  $100 \text{ mg/m}^2$  je priporočeni odmerek docetaksela za bolnike, ki imajo transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno zgornjo mejo referenčnega območja (ZMRO) in alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ZMRO,  $75 \text{ mg/m}^2$  (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih, ki imajo serumski bilirubin  $> \text{ZMNO}$  in/ali ALT in AST  $> 3,5$ -kratno ZMRO ter hkrati alkalno fosfatazo  $> 6$ -kratno ZMRO, ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka; pri teh bolnikih se docetaksel ne sme uporabljati, če ni izrecno indiciran. V ključnem kliničnem preskušanju docetaksela v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri bolnikih z adenokarcinomom želodca so izključili bolnike z ALT in/ali AST  $> 1,5 \times \text{ZMRO}$  ter hkrati alkalno fosfatazo  $> 2,5 \times \text{ZMRO}$  in bilirubinom  $> 1 \times \text{ZMRO}$ ; pri teh bolnikih ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka in docetaksel se ne sme uporabljati, če ni strogo indiciran. Za bolnike z okvaro jeter, ki se zdravijo z docetakselom v kombinaciji pri drugih indikacijah, ni podatkov.

##### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Docetaksel Teva za zdravljenje nazofaringealnega karcinoma pri otrocih od 1 meseca do manj kot 18 let starosti nista ugotovljeni. Zdravilo Docetaksel Teva 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 se priporoča zmanjšanje začetnega odmerka kapecitabina pri bolnikih, starejših od 60 let, na 75 % (glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina).

##### Način uporabe

Za navodila glede priprave in dajanja zdravila glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Docetaksel se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki imajo izhodiščno število nevtrofilcev  $< 1500 \text{ celic/mm}^3$ .

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 tridnevna premedikacija s peroralnim kortikosteroidom, npr. deksametazonom  $16 \text{ mg}$  dnevno (npr.  $8 \text{ mg}$  dvakrat dnevno), ki se začne en 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 v odmerku  $8 \text{ mg}$   $12 \text{ ur}$ ,  $3 \text{ ure}$  in  $1 \text{ uro}$  pred infuzijo docetaksela (glejte poglavje 4.2).

## Hematologija

Najpogostejši neželeni učinek docetaksela je nevtropenija. Najmanjše število nevtrofilcev se je pojavilo po mediani 7 dni, vendar je ta čas lahko krajši pri bolnikih, ki so se že intenzivno zdravili. Vsem bolnikom, ki dobivajo docetaksel, je treba pogosto pregledovati celotno krvno sliko. Bolniki smejo docetaksel spet dobiti šele, ko se število nevtrofilcev znova poveča na vrednost  $\geq 1500$  celic/mm<sup>3</sup> (glejte poglavje 4.2).

Če se med zdravljenjem z docetakselom pojavi huda nevtropenija ( $< 500$  celic/mm<sup>3</sup>, ki traja sedem dni ali dlje), se med naslednjimi cikli priporoča zmanjšanje odmerka ali uporaba ustreznih simptomatskih ukrepov (glejte poglavje 4.2).

Med bolniki, ki so docetaksel dobivali v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (TCF), sta se febrilna nevtropenija in nevtropenična okužba redkeje pojavili pri bolnikih, ki so profilaktično dobivali G-CSF. Bolniki, ki dobivajo TCF, morajo profilaktično dobivati G-CSF za zmanjšanje tveganja za zapleteno nevtropenijo (febrilno nevtropenijo, dolgotrajno nevtropenijo ali nevtropenično okužbo). Bolnike, ki dobivajo 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).

## Učinki na prebavila

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih z nevtropenijo, zlasti če imajo tveganje za pojav zapletov na prebavilih. Večina primerov se je sicer pojavila med prvim ali drugim ciklusom sheme, ki je vključevala docetaksel, toda enterokolitis se lahko razvije kadar koli in lahko povzroči smrt že prvi dan, ko se pojavi. Bolnike je treba skrbno nadzirati glede zgodnjih znakov resnih toksičnih učinkov na prebavila (glejte poglavja 4.2, 4.4 Hematologija 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. pordelosti ali lokalnih kožnih reakcij, zdravljenja ni treba prekiniti. V primeru hudih reakcij, npr. hude hipotenzije, bronhospazma ali generaliziranega izpuščaja oziroma eritema, je treba zdravljenje z docetakselom takoj prekiniti in uporabiti ustrezno terapijo. Bolniki, ki so doživeli hudo preobčutljivostno reakcijo, ne smejo več dobiti docetaksela. Pri bolnikih, ki so kdaj imeli preobčutljivostno reakcijo na paklitaksel, lahko obstaja tveganje za pojav preobčutljivostne reakcije na docetaksel, vključno s hujšo preobčutljivostno reakcijo. Takšne bolnike je treba med uvedbo zdravljenja z docetakselom natančno spremljati.

## Kožne reakcije

Na okončinah (dlaneh in podplatih) so opazali lokalni kožni eritem z edemi in poznejše luščenje. Opisali so hude simptome, npr. izpuščaje s poznejšim luščenjem, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje z docetakselom prekiniti ali opustiti (glejte poglavje 4.2).

## Zastajanje tekočine

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

## Bolezni dihal

Opisani so bili akutni respiracijski distres sindrom, intersticijska pljučnica/pnevmonitis, intersticijska bolezen pljuč, pljučna fibroza in dihalna odpoved, ki so lahko bili usodni. Pri bolnikih, ki so sočasno dobivali radioterapijo, so bili opisani primeri radiacijskega pnevmonitisa.

Če se pojavijo novi simptomi ali pride do poslabšanja pljučne funkcije, je treba bolnike skrbno spremljati, nemudoma preiskati in ustrezno zdraviti. Priporočljiva je prekinitev zdravljenja z docetakselom, dokler ni postavljena diagnoza. K izboljšanju stanja lahko pripomore zgodnja uporaba podpornih ukrepov. Koristi nadaljevanja zdravljenja z docetakselom je treba skrbno ovrednotiti.

## Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih, ki se zdravijo s 100 mg docetaksela/m<sup>2</sup> v monoterapiji, ki imajo serumski transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišano nad 1,5-kratno ZMRO in hkrati zvišano serumsko alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ZMRO, obstaja večja nevarnost hudih neželenih učinkov, kot so smrt zaradi zastrupitve, vključno s sepso in gastrointestinalno krvavitvijo, ki sta lahko usodni, febrilna nevtropenija, okužbe, trombocitopenija, stomatitis in astenija. Zato je pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi testov jetrne funkcije priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup>, teste jetrne funkcije pa je treba opraviti na začetku in pred vsakim ciklom zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

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

V ključnem kliničnem preskušanju docetaksela v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri bolnikih z adenokarcinomom želodca so izključili bolnike z ALT in/ali AST > 1,5 × ZMRO ter hkrati alkalno fosfatazo > 2,5 × ZMRO in bilirubinom > 1 × ZMRO; pri teh bolnikih ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka in docetaksel se ne sme uporabljati, če ni izrecno indiciran. Za bolnike z okvaro jeter, ki se zdravijo z docetakselom v kombinaciji pri drugih indikacijah, ni podatkov.

## Bolniki z okvaro ledvic

Za bolnike s hudo okvaro ledvic, ki se zdravijo z docetakselom, ni podatkov.

## Živčevje

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

## Kardiotoksičnost

Pri bolnicah, ki so dobivale docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom, so opazili srčno popuščanje, še posebej, če je zdravljenje sledilo kemoterapiji z antraciklinom (doksorubicin ali epirubicin). To je lahko zmerno do hudo in je bilo povezano s smrtjo (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnicah, ki so kandidatke za zdravljenje z docetakselom v kombinaciji s trastuzumabom, je treba opraviti izhodiščne preiskave za oceno srčne funkcije. Srčno funkcijo je med zdravljenjem treba nadalje nadzorovati (npr. vsake tri mesece), da bi prepoznali bolnice, pri katerih bi se lahko razvila srčna okvara. Za več podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

Pri bolnikih, zdravljenih z docetakselom v kombiniranih shemah, ki so vključevale doksorubicin, 5-fluorouracil in/ali ciklofosfamid, so poročali o prekatnih motnjah srčnega ritma, vključno s prekatno tahikardijo (včasih s smrtnim izidom) (glejte poglavje 4.8). Izhodiščno je priporočljivo opraviti pregled srca.



## Očesne bolezni

Pri bolnikih zdravljenih z docetakselom je bil opisan cistoidni makularni edem (CMO). Bolniki z okvaro vida morajo takoj opraviti popoln oftalmološki pregled. Če je diagnosticiran CMO, je treba zdravljenje z docetakselom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

## Drugi primarni malignomi

O pojavu drugih primarnih malignomov so poročali, če je bil docetaksel uporabljen v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, za katera je znano, da so povezana s pojavom drugih primarnih malignomov. Drugi primarni malignomi (vključno z akutno mieloično levkemijo, mielodisplastičnim sindromom in ne-Hodgkinovim limfomom) se lahko pojavijo več mesecev ali let po zdravljenju, ki vključuje docetaksel. Bolnike je treba kontrolirati glede drugih primarnih malignomov (glejte poglavje 4.8).

## Drugo

Med zdravljenjem morajo tako moški kot ženske, moški pa še vsaj šest mesecev po njegovem koncu uporabljati kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.6).

Izogibati se je treba sočasni uporabi docetaksela in močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola, klaritromicina, indinavirja, nefazodona, nelfinavirja, ritonavirja, sakvinavirja, telitromicina in vorikonazola) (glejte poglavje 4.5).

## Dodatna opozorila pri uporabi v adjuvantni terapiji raka dojke

### Zapletena nevtropenija

Pri bolnikih, ki doživijo zapleteno nevtropenijo (podaljšano nevtropenijo, febrilno nevtropenijo ali okužbo) je treba razmisliti o uporabi G-CSF in zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2).

### Gastrointestinalne reakcije

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

### Zastojno srčno popuščanje(KSP)

Pri bolnicah je med terapijo in v obdobju spremljanja po terapiji treba opazovati morebitne simptome zastojnega srčnega popuščanja. Bolnice, ki so bile zaradi raka dojke s pozitivnimi bezgavkami zdravljene s shemo TAC, so imele v prvem letu po zdravljenju večje tveganje kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

### Bolnice s 4+ bezgavkami

Za preživetje brez bolezni (DFS – disease-free survival) in celokupno preživetje (OS – overall survival) ugotovljena korist pri bolnicah z bezgavkami 4+ ni bila statistično značilna, zato končna analiza ni v celoti potrdila pozitivnega razmerja med koristjo in tveganjem TAC pri bolnicah z bezgavkami 4+ (glejte poglavje 5.1).

### Starostniki

Podatkov o uporabi docetaksela v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom pri bolnicah, starejših od 70 let je malo.

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

edemov se je pojavljala za  $\geq 10\%$  večkrat pri bolnikih, starejših od 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 se 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 osebah večja kot pri mlajših.

Incidenca naslednjih neželenih učinkov (vse stopnje) – letargije, stomatitisa in nevtropenične okužbe – je bila pri bolnikih, starih 65 let ali več, za  $\geq 10\%$  večja kot pri mlajših bolnikih.

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

#### Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje 25,1 % (m/m) brezvodnega etanola (alkohola), tj. do 181 mg brezvodnega etanola na vialo koncentrata; to ustreza 4,6 ml piva ali 1,9 ml vina.

Škoduje osebam, ki trpijo za alkoholizmom.

Vsebnost etanola je treba upoštevati tudi pri nosečnicah, doječih ženskah, otrocih in skupinah z velikim tveganjem, npr. pri bolnikih z boleznijo jeter ali epilepsijo.

Upoštevati je treba možnost učinkov na osrednje živčevje.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko presnovo docetaksela spremeni sočasna uporaba zdravil, ki inducirajo ali inhibirajo citokrom P4503A ali jih ta presnavlja (in tako lahko kompetitivno inhibirajo encim), kot so ciklosporin, ketokonazol in eritromicin. Zato je med sočasnim zdravljenjem s temi zdravili potrebna previdnost, saj obstaja možnost pomembnega medsebojnega delovanja.

V primeru kombinirane uporabe z zaviralci CYP3A4 se zaradi zmanjšane presnove lahko poveča pojavljanje neželenih učinkov docetaksela. Če se sočasni uporabi močnega zaviralca CYP3A4 (npr. ketokonazola, itraconazola, klaritromicina, indinavirja, nefazodona, nelfinavirja, ritonavirja, sakvinavirja, telitromicina in vorikonazola) ni mogoče izogniti, je potreben natančen klinični nadzor in med zdravljenjem z močnim zaviralcem CYP3A4 je lahko primerna prilagoditev odmerka docetaksela (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji s 7 bolnicami je sočasna uporaba docetaksela in močnega zaviralca CYP3A4 ketokonazola zmanjšala očistek docetaksela za 49 %.

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 obsežno (> 95 %) veže na beljakovine. Možna medsebojna delovanja docetaksela s sočasno uporabljanimi zdravili *in vivo* sicer niso bila formalno raziskana, vendar 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 za približno 50 % večji od vrednosti, opisanih med monoterapijo s karboplatinom.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

## Kontracepcija pri moških in ženskah

Med zdravljenjem se mora uporabljati učinkovita metoda kontracepcije.

## Nosečnost

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. Kakor druga citotoksična zdravila ima lahko tudi docetaksel škodljive učinke na plod, če se uporablja med nosečnostjo. Zato ga nosečnice ne smejo uporabljati, razen če je to nujno potrebno.

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

## 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.

## Plodnost

Docetaksel je imel v predkliničnih raziskavah genotoksične učinke in lahko vpliva na plodnost pri moških (glejte poglavje 5.3). Moškim, ki prejemajo docetaksel je zato potrebno svetovati, naj med zdravljenjem in do šest mesecev po zdravljenju ne zaplodijo otroka in da naj se pred zdravljenjem posvetujejo o zamrznitvi semena.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in uporabe strojev niso opravili. Količina alkohola v tem zdravilu in neželeni učinki zdravila lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Zato je treba bolnike opozoriti na možen vpliv količine alkohola in neželene učinke tega zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja strojev ter jim naročiti, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, če se jim med zdravljenjem pojavijo ti neželeni učinki.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnih značilnosti za vse indikacije

Podatke o neželenih učinkih, ki so morda ali verjetno povezani z uporabo docetaksela, so zbrali pri:

- 1312 bolnikov, ki so v monoterapiji dobivali 100 mg/m<sup>2</sup> docetaksela, 121 pa jih je dobivalo 75 mg/m<sup>2</sup>;
- 258 bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom;
- 406 bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s cisplatinom;
- 92 bolnicah, ki so dobivale docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom;
- 255 bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom;
- 332 bolnikov, ki so dobivali 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 dobivali 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 dobivali 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 dobivali docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).

Neželene učinke so opisali po merilih NCI Common Toxicity Criteria (3. stopnja = S 3, 3.– 4. stopnja = S 3/4, 4. stopnja = S 4) z izrazi COSTART in MedDRA. Kategorije pogostosti so opredeljene tako: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V kategoriji pogostosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Najpogosteje opisani neželeni učinki na sam docetaksel so: nevtropenija (ki je bila reverzibilna in ni bila kumulativna; povprečni čas do najmanjšega števila je bil 7 dni, povprečno trajanje hude nevtropenije ( $< 500$  celic/mm<sup>3</sup>) pa 7 dni), anemija, alopecija, navzeja, 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), o katerih so poročali pri  $\geq 10$  %. V kombinacijskem kraku 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 neželeni učinki ( $\geq 5$  %), povezani z zdravljenjem, o katerih so poročali v fazi III preskušanja pri bolnicah z rakom dojke, pri katerih zdravljenje z antraciklini ni uspelo (glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina).

Pri docetakselu 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 pordelost, izpuščaj s srbenjem ali brez njega, tiščanje v prsih, bolečine v hrbtu, dispneja in povišana telesna temperatura 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, disestezije 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 izbruhi, predvsem na dlaneh in stopalih (vključno z resnim sindromom roka/noga), pa tudi na rokah, obrazu in prsnem košu; pogosto jih je spremljalo srbenje. Izbruhi so se ponavadi pojavili v enem tednu po infuziji docetaksela.

Redkeje so poročali o hudih simptomih, npr. izpuščajih s poznejšim luščenjem, 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 in 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).

Tabelarični prikaz neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> pri raku dojke

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (S 3/4: 5,7 %, vključno s sepsa in pljučnico, s smrtnim izidom pri 1,7 %)	okužba, povezana z nevtropenijo S 4 (S3/4: 4,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S 4: 76,4 %), anemija (S 3/4: 8,9 %), febrilna nevtropenija	trombocitopenija (S 4: 0,2 %)	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S 3/4: 5,3 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S 3: 4,1 %), periferna motorična nevropatija (S 3/4: 4 %), disgevizija (huda: 0,07 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S 3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija, krvavitev	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja (huda: 2,7 %)		
Bolezni prebavil	stomatitis (S 3/4: 5,3 %), driska (S 3/4: 4 %), navzeja (S 3/4: 4 %), bruhanje (S 3/4: 3 %)	zaprtost (huda: 0,2 %), bolečine v trebuhu (hude: 1 %), gastrointestinalna krvavitev (huda: 0,3 %)	vnetje požiralnika (hudo: 0,4 %)
Bolezni kože in podkožja	alopecija, kožna reakcija (S 3/4: 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	zastajanje tekočine (hudo: 6,5 %),	reakcija na mestu infundiranja,	

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
aplikacije	astenija (huda: 11,2 %), bolečina	nekardialne bolečine v prsih (hude: 0,4 %)	
Preiskave		povišanje ravni bilirubina v krvi S 3/4 (< 5 %), povišanje ravni alkalne fosfataze v krvi S 3/4 (< 4 %), povišanje ravni AST S 3/4 (< 3 %), povišanje ravni ALT S 3/4 (< 2 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> pri raku dojke

*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 docetaxelom kot samostojno učinkovino v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup> 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*

Srednji kumulativni odmerek do prekinitve zdravljenja je bil več kot 1000 mg/m<sup>2</sup> in srednji čas do izginotja zastoja tekočine 16,4 tedna (razpon od 0 do 42 tednov). Zmeren oziroma hud zastoj se pozneje pojavi pri bolnikih, ki dobijo premedikacijo (srednji kumulativni odmerek: 818,9 mg/m<sup>2</sup>), kot pri tistih, ki je ne (srednji kumulativni odmerek: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); vendar so ga pri nekaterih bolnikih opisali med zgodnjimi cikli zdravljenja.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> pri nedrobnoceličnem pljučnem raku

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (S 3/4: 5 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S 4: 54,2 %), anemija (S 3/4: 10,8 %), trombocitopenija (S 4: 1,7 %)	febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (ne huda)
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S 3/4: 0,8 %)	periferna motorična nevropatija (S 3/4: 2,5 %)
Srčne bolezni		aritmija (ne huda)
Žilne bolezni		hipotenzija
Bolezni prebavil	navzeja (S 3/4: 3,3 %), stomatitis (S 3/4: 1,7 %), bruhanje (S 3/4: 0,8 %), driska (S 3/4: 1,7 %)	zaprtost
Bolezni kože in podkožja	alopecija,	spremenbe nohtov (hude:

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
	kožna reakcija (S 3/4: 0,8 %)	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 %), bolečina	
Preiskave		povišanje ravni bilirubina v krvi S 3/4 (< 2 %)

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pri raku dojke v kombinaciji z doksorubicinom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S 3/4: 7,8 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S 4: 91,7 %), anemija (S 3/4: 9,4 %), febrilna nevtropenija, trombocitopenija (S 4: 0,8 %)		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S 3/4: 1,2 %)	
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S 3: 0,4 %)	periferna motorična nevropatija (S 3/4: 0,4 %)	
Srčne bolezni		srčno popuščanje, aritmija (ne huda)	
Žilne bolezni			hipotenzija
Bolezni prebavil	navzeja (S 3/4: 5 %), stomatitis (S 3/4: 7,8 %), driska (S 3/4: 6,2 %), bruhanje (S 3/4: 5 %), zaprtost		
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (hude: 0,4 %), kožna reakcija (ne huda)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda 8,1 %), zastajanje tekočine (hudo: 1,2 %), bolečina	reakcija na mestu infundiranja	
Preiskave		povišanje ravni bilirubina v krvi S 3/4	povišanje ravni AST S 3/4 (< 1 %),

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
		(< 2,5 %), povišanje ravni alkalne fosfataze v krvi S 3/4 (< 2,5 %)	povišanje ravni ALT S 3/4 (< 1 %)

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pri nedrobnoceličnem pljučnem raku v kombinaciji s cisplatinom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S 3/4: 5,7 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S 4: 51,5 %), anemija (S 3/4: 6,9 %), trombocitopenija (S 4: 0,5 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S 3/4: 2,5 %)		
Presnovne in prehranske motnje	Anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S 3: 3,7 %), periferna motorična nevropatija (S 3/4: 2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S 3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija (S 3/4: 0,7 %)	
Bolezni prebavil	navzeja (S 3/4: 9,6 %), bruhanje (S 3/4: 7,6 %), driska (S 3/4: 6,4 %), stomatitis (S 3/4: 2 %)	zaprtost	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (hude: 0,7 %), kožna reakcija (S 3/4: 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 %), povišana telesna temperatura (S 3/4: 1,2 %)	reakcija na mestu infundiranja, bolečina	
Preiskave		povišanje ravni bilirubina v krvi S 3/4 (< 2,1 %), povišanje ravni ALT S 3/4 (1,3 %)	povišanje ravni AST S 3/4 (0,5 %), povišanje ravni alkalne fosfataze v krvi S 3/4 (0,3 %)



Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> pri raku dojke v kombinaciji s trastuzumabom

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 32 %), febrilna nevtropenija (vključuje nevtropenijo, povezano s povišano 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	navzeja, driska, bruhanje, zaprtost, stomatitis, dispepsija, bolečine v trebuhu	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, eritem, izpuščaji, spremembe nohtov	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgija, bolečine v okončinah, 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	

Opis izbranih neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> pri raku dojke v kombinaciji s trastuzumabom

*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). Upoštevajte, da je to verjetno podcenjen delež, kajti znano je, da sam docetaksel v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup> povzroči nevtropenijo pri 97 % bolnikov, 76 % stopnje 4, na podlagi najnižjega števila celic v krvi. Pri bolnikih, ki so se zdravili 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).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pri raku dojke v kombinaciji s kapecitabinom

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni		oralna kandidoza (S 3/4: < 1 %)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S 3/4: 63 %), anemija (S 3/4: 10 %)	trombocitopenija (S 3/4: 3 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S 3/4: 1 %), zmanjšan apetit	dehidracija (S 3/4: 2 %)
Bolezni živčevja	disgevizija (S 3/4: < 1 %), parestezija (S 3/4: < 1 %)	omotica, glavobol (S 3/4: < 1 %), periferna nevropatija
Očesne bolezni	močnejše solzenje	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	faringo-laringealna bolečina (S 3/4: 2 %)	dispneja (S 3/4: 1 %), kašelj (S 3/4: < 1 %), epistaksa (S 3/4: < 1 %)
Bolezni prebavil	stomatitis (S 3/4: 18 %), driska (S 3/4: 14 %), navzeja (S 3/4: 6 %), bruhanje (S 3/4: 4 %), zaprtost (S 3/4: 1 %), bolečine v trebuhu (S 3/4: 2 %), dispepsija	bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta
Bolezni kože in podkožja	sindrom roka/noga (S 3/4: 24 %), alopecija (S 3/4: 6 %), spremembe nohtov (S 3/4: 2 %)	dermatitis, eritematozni izpuščaj (S 3/4: < 1 %), obarvanje nohtov, oniholiza (S 3/4: 1 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (S 3/4: 2 %), artralgija (S 3/4: 1 %)	bolečine v okončinah (S 3/4: < 1 %), bolečine v hrbtu (S 3/4: 1 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (S 3/4: 3 %), pireksija (S 3/4: 1 %), utrujenost/šibkost (S 3/4: 5 %), periferni edem (S 3/4: 1 %)	letargija, bolečina
Preiskave		zmanjšanje telesne mase, povišanje ravni bilirubina v krvi S 3/4 (9 %)

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> pri raku prostate v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S 3/4: 3,3 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S 3/4: 32 %), anemija (S 3/4: 4,9 %)	trombocitopenija (S 3/4: 0,6 %), febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S 3/4: 0,6 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S 3/4: 0,6 %)	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S 3/4: 1,2 %) disgevizija (S 3/4: 0 %)	periferna motorična nevropatija (S 3/4: 0 %)

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>
Očesne bolezni		močnejše solzenje (S 3/4: 0,6 %)
Srčne bolezni		zmanjšanje funkcije levega srčnega prekata (S 3/4: 0,3 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		epistaksa (S 3/4: 0 %), dispneja (S 3/4: 0,6 %), kašelj (S 3/4: 0 %)
Bolezni prebavil	navzeja (S 3/4: 2,4 %), driska (S 3/4: 1,2 %), stomatitis/faringitis (S 3/4: 0,9 %), bruhanje (S 3/4: 1,2 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (ne hude)	eksfoliacijski izpuščaj (S 3/4: 0,3 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgiya (S 3/4: 0,3 %), mialgiya (S 3/4: 0,3 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost (S 3/4: 3,9 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,6 %)	

Tabelarni prikaz neželenih učinkov adjuvantnega zdravljenja z zdravilom Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom pri bolnicah z rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami (TAX 316) in negativnimi bezgavkami (GEICAM 9805) – kumulativni podatki

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S 3/4: 2,4 %), nevtropenična okužba. (S 3/4: 2,6%)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (S 3/4: 3 %), nevtropenija (S 3/4: 59,2 %), trombocitopenija (S 3/4: 1,6 %), febrilna nevtropenija (S 3/4: NA)		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S 3/4: 0,6 %)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S 3/4: 1,5 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija (S 3/4: 0,6 %), periferna senzorična nevropatija (S 3/4: <0,1 %)	periferna motorična nevropatija (S 3/4: 0 %)	sinkopa (S 3/4: 0 %) nevtrotoksičnost (S3/4: 0 %); somnolenca (S3/4: 0 %)
Očesne bolezni	konjunktivitis (S 3/4: <0,1 %)	zvečano solzenje (S 3/4: <0,1 %)	
Srčne bolezni		aritmija (S 3/4: 0,2 %)	
Žilne bolezni	vročinski oblivi (S 3/4: 0,5 %)	hipotenzija (S 3/4: 0 %)	limfedem (S 3/4: 0 %)

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
		flebitis (S 3/4: 0 %)	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj (S 3/4: 0 %)	
Bolezni prebavil	navzeja (S 3/4: 5,0 %), stomatitis (S 3/4: 6,0 %), bruhanje (S 3/4: 4,2 %), driska (S 3/4: 3,4 %), zaprtost (S 3/4: 0,5 %)	bolečine v trebuhu (S 3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (persistentna < 3%), bolezni kože (S 3/4: 0,6 %), spremembe nohtov (S 3/4: 0,4 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (S 3/4: 0,7 %), artralgijska (S 3/4: 0,2 %)		
Motnje reprodukcije in dojk	amenoreja (S 3/4: NA)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (S 3/4: 10,0 %), vročica (S 3/4: NA), periferni edem (S 3/4: 0,2 %)		
Preiskave		povečanje telesne mase (S 3/4: 0 %), zmanjšanje telesne mase (S 3/4: 0,2 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov adjuvantnega zdravljenja z zdravilom Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom pri bolnicah z rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami (TAX 316) in negativnimi bezgavkami (GEICAM 9805)

#### *Bolezni živčevja*

V študiji TAX316 se je pri 84 bolnicah (11,3 %) v kraku TAC in pri 15 bolnicah (2 %) v kraku FAC med zdravljenjem pojavila periferna senzorična nevropatija, ki je trajala še med obdobjem spremljanja. Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 8 let) so periferno senzorično nevropatijo še vedno opažali pri 10 bolnicah (1,3 %) v kraku TAC in pri 2 bolnicah (0,3 %) v kraku FAC.

V študiji GEICAM 9805 se je med zdravljenjem nastala periferna senzorična nevropatija nadaljevala še med obdobjem spremljanja pri 10 bolnicah (1,9 %) v kraku TAC in pri 4 bolnicah (0,8 %) v kraku FAC. Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 10 let in 5 mesecev) so periferno senzorično nevropatijo še vedno opažali pri 3 bolnicah (0,6 %) v kraku TAC in pri 1 bolnici (0,2 %) v kraku FAC.

#### *Srčne bolezni*

V študiji TAX316 se je kongestivno srčno popuščanje pojavilo 26 bolnicam (3,5 %) v kraku s TAC in 17 bolnicam (2,3 %) v kraku s FAC. Pri vseh razen eni bolnici v vsakem kraku so kongestivno srčno popuščanje diagnosticirali več kot 30 dni po obdobju zdravljenja. Dve bolnici v kraku s TAC in 4 bolnice v kraku s FAC so zaradi srčnega popuščanja umrle.

V študiji GEICAM 9805 se je 3 bolnicam (0,6 %) v kraku TAC in 3 bolnicam (0,6 %) v kraku FAC med obdobjem spremljanja pojavilo kongestivno srčno popuščanje. Na koncu spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 10 let in 5 mesecev) ni imela kongestivnega srčnega popuščanja (KSP) nobena bolnica v kraku TAC in 1 bolnica v kraku FAC je umrla zaradi dilatativne kardiomiopatije, še trajajoče KSP pa so zabeležili pri 1 bolnici (0,2 %) v kraku FAC.

#### *Bolezni kože in podkožja*

V študiji TAX316 je alopecija trajala še naprej v obdobju spremljanja po koncu kemoterapije pri 687 od 744 bolnic, ki so prejemale TAC (92,3 %), in pri 645 od 736 bolnic, ki so prejemale FAC (87,6 %). Na koncu obdobja spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 8 let) so še trajajočo alopecijo zabeležili pri 29 bolnicah (3,9 %), ki so prejemale TAC, in pri 16 bolnicah (2,2 %), ki so prejemale FAC.

V študiji GEICAM 9805 so nadaljnjo prisotnost alopecije, ki se je začela med obdobjem zdravljenja in je trajala v obdobju spremljanja zabeležili pri 49 bolnicah (9,2 %) v kraku TAC in pri 35 bolnicah (6,7 %) v kraku FAC. Alopecija, povezana z raziskovanim zdravilom, je nastala ali se je poslabšala med obdobjem spremljanja pri 42 bolnicah (7,9 %) v kraku TAC in pri 30 bolnicah (5,8 %) v kraku FAC. Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 10 let in 5 mesecev) so alopecijo še vedno opažali pri 3 bolnicah (0,6 %) v kraku TAC in pri 1 bolnici (0,2 %) v kraku FAC.

#### *Motnje reprodukcije in bolezni dojk:*

V študiji TAX316 so amenorejo, ki se je pojavila med obdobjem zdravljenja in je trajala še med obdobjem spremljanja po koncu kemoterapije, zabeležili pri 202 od 744 bolnic v kraku TAC (27,2 %) in pri 125 od 736 bolnic v kraku FAC (17,0 %). Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 8 let) so amenorejo še vedno opažali pri 121 od 744 bolnic v kraku TAC (16,3 %) in pri 86 bolnicah v kraku FAC (11,7 %).

V študiji GEICAM 9805 so nadaljnjo prisotnost amenoreje, ki se je začela med obdobjem zdravljenja in je trajala v obdobju spremljanja, zabeležili pri 18 bolnicah (3,4 %) v kraku TAC in pri 5 bolnicah (1,0 %) v kraku FAC. Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 10 let in 5 mesecev) so amenorejo še vedno opažali pri 7 bolnicah (1,3 %) v kraku TAC in pri 4 bolnicah (0,8 %) v kraku FAC.

#### *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

V študiji TAX316 so periferne edeme, ki so se pojavili med obdobjem zdravljenja in so trajali še med obdobjem spremljanja po koncu kemoterapije, opažali pri 119 od 744 bolnic v kraku TAC (16,0 %) in pri 23 od 736 bolnic v kraku FAC (3,1 %). Na koncu spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 8 let) je v kraku TAC periferne edeme še vedno imelo 19 bolnic (2,6 %), v kraku FAC pa 4 bolnice (0,5 %).

V študiji TAX316 so limfedem, ki se je pojavil med obdobjem zdravljenja in je trajal še med obdobjem spremljanja po koncu kemoterapije, zabeležili pri 11 od 744 bolnic v kraku TAC (1,5 %) in pri 1 od 736 bolnic v kraku FAC (0,1 %). Na koncu spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 8 let) so še trajajoč limfedem opažali pri 6 bolnicah v kraku TAC (0,8 %) in pri 1 bolnici v kraku FAC (0,1 %).

V študiji TAX316 so astenijo, ki se je pojavila med obdobjem zdravljenja in je trajala še med obdobjem spremljanja po koncu kemoterapije, zabeležili pri 236 od 744 bolnicah v kraku TAC (31,7 %) in pri 180 od 736 bolnicah v kraku FAC (24,5 %). Na koncu spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 8 let) so še trajajočo astenijo opažali pri 29 bolnicah v kraku TAC (3,9 %) in pri 16 bolnicah v kraku FAC (2,2 %).

V študiji GEICAM 9805 so se med zdravljenjem nastali periferni edemi nadaljevali še med obdobjem spremljanja pri 4 bolnicah (0,8 %) v kraku TAC in pri 2 bolnicah (0,4 %) v kraku FAC. Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 10 let in 5 mesecev) ni imela perifernih edemov nobena bolnica (0 %) v kraku TAC, še vedno pa so bili prisotni pri 1 bolnici (0,2 %) v kraku FAC. Limfedem, ki se je začel med obdobjem zdravljenja, se je med obdobjem spremljanja nadaljeval pri 5 bolnicah (0,9 %) v kraku TAC in pri 2 bolnicah (0,4 %) v kraku FAC. Na koncu spremljanja so limfedem še vedno opažali pri 4 bolnicah (0,8 %) v kraku TAC in pri 1 bolnici (0,2 %) v kraku FAC. Nadaljnjo prisotnost astenije, ki se je začela med obdobjem zdravljenja trajala v obdobju spremljanja, so zabeležili pri 12 bolnicah (2,3 %) v kraku TAC in pri 4 bolnicah (0,8 %) v kraku FAC. Na koncu spremljanja je astenija še trajala pri 2 bolnicah (0,4 %) v kraku TAC in pri 2 bolnicah v kraku FAC.

#### *Akutna levkemija / mielodisplastični sindrom*

Po 10 letih spremljanja v študiji TAX316 so akutno levkemijo zabeležili pri 3 od 744 bolnic, ki so prejemale TAC (0,4 %), in pri 1 od 736 bolnic, ki so prejemale FAC (0,1 %). Zaradi AML je med obdobjem spremljanja umrla 1 bolnica v skupini TAC (0,1 %) in 1 bolnica v skupini FAC (0,1 %) (mediani čas spremljanja 8 let).

Mielodisplastični sindrom so zabeležili pri 2 od 744 bolnic, ki so prejemale TAC (0,3 %), in pri 1 od 736 bolnic, ki so prejemale FAC (0,1 %).

Po 10 letih spremljanja v študiji GEICAM 9805 se je akutna levkemija pojavila pri 1 od 532 (0,2 %) bolnic v kraku TAC. Med bolnicami v kraku FAC niso zabeležili nobenega primera. Ne v eni ne v drugi terapevtski skupini niso odkrili nobenega primera mielodisplastičnega sindroma.

#### *Nevtropenični zapleti*

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)

	<b>Brez primarne profilakse z G-CSF (n = 111) n (%)</b>	<b>S primarno profilakso z G-CSF (n = 421) n (%)</b>
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)

#### Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	nevtropenična okužba, okužba (S 3/4: 11,7 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (S 3/4: 20,9 %), nevtropenija (S 3/4: 83,2 %), trombocitopenija (S 3/4: 8,8 %), febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije (S 3/4: 1,7 %)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S 3/4: 11,7 %)	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S 3/4: 8,7 %)	omotica (S 3/4: 2,3 %); periferna motorična nevropatija (S 3/4: 1,3 %)
Očesne bolezni		močnejše solzenje (S 3/4: 0 %)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		okvara sluha (S 3/4: 0 %)
Srčne bolezni		aritmija (S 3/4: 1,0 %)
Bolezni prebavil	driska (S 3/4: 19,7 %), navzeja (S 3/4: 16 %), stomatitis (S 3/4: 23,7 %), bruhanje (S 3/4: 14,3 %)	zaprtost (S 3/4: 1,0 %), bolečine v prebavilih (S 3/4: 1,0 %), ezofagitis / disfagija /

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
		odinofagija (S 3/4: 0,7 %)
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S 3/4: 4,0 %)	srbeč izpuščaj (S 3/4: 0,7 %), spremembe nohtov (S 3/4: 0,7 %), luščenje kože (S 3/4: 0 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S 3/4: 19,0 %), povišana telesna temperatura (S 3/4: 2,3 %), zastajanje tekočine (hudo/smrtno nevarno: 1 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji scisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

*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 % ciklov). 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).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pri raku glave in vratu v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom

- Indukcijska kemoterapija in nato obsevanje (TAX 323)

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S 3/4: 6,3 %), nevtropenična okužba		
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (S 3/4: 0,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S 3/4: 76,3 %), anemija (S 3/4: 9,2 %), trombocitopenija (S 3/4: 5,2 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (brez težjih primerov)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S 3/4: 0,6 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija / parozmija, periferna senzorična nevropatija (S 3/4: 0,6 %)	vrtočlavlava	
Očesne bolezni		močnejše solzenje, konjunktivitis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		okvara sluha	
Srčne bolezni		miokardna ishemija (S 3/4: 1,7 %)	aritmija (S 3/4: 0,6 %)
Žilne bolezni		venska bolezen (S 3/4: 0,6 %)	
Bolezni prebavil	navzeja (S 3/4: 0,6 %), stomatitis (S 3/4: 4,0 %), diareja (S 3/4: 2,9 %), bruhanje (S 3/4: 0,6 %)	zaprtost, ezofagitis / disfagija / odinofagija (S 3/4: 0,6 %), bolečine v trebuhu, dispepsija, krvavitev v prebavilih (S 3/4: 0,6 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S 3/4: 10,9 %)	srbeč izpuščaj, suha koža, luščenje kože (S 3/4: 0,6 %)	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S 3/4: 0,6 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S 3/4: 3,4 %), pireksija (S 3/4: 0,6 %), zastajanje 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 učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S 3/4: 3,6 %)	nevtropenična okužba	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (S 3/4: 1,2 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S 3/4: 83,5 %), anemija (S 3/4: 12,4 %), trombocitopenija (S 3/4: 4,0 %), febrilna nevtropenija		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S 3/4: 12,0 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija/parozmija (S 3/4: 0,4 %), periferna senzorična nevropatija (S 3/4: 1,2 %)	omotica (S 3/4: 2,0 %), periferna motorična nevropatija (S 3/4: 0,4 %)	
Očesne bolezni		močnejše solzenje	konjunktivitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	okvara sluha (S 3/4: 1,2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S 3/4: 2,0 %)	miokardna ishemija
Žilne bolezni			bolezen ven
Bolezni prebavil	navzeja (S 3/4: 13,9 %), stomatitis (S 3/4: 20,7 %), bruhanje (S 3/4: 8,4 %), driska (S 3/4: 6,8 %), ezofagitis / disfagija / odinofagija (S 3/4: 12,0 %), zaprtost (S 3/4: 0,4 %)	dispepsija (S 3/4: 0,8 %), bolečine v prebavilih (S 3/4: 1,2 %), krvavitev v prebavilih (S 3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S 3/4: 4,0 %), srbeč izpuščaj	suha koža, luščenje	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S 3/4: 0,4 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S 3/4: 4,0 %), pireksija (S 3/4: 3,6 %), zastajanje tekočine (S 3/4: 1,2 %), edem (S 3/4: 1,2 %)		
Preiskave	zmanjšanje telesne mase		povečanje telesne mase

## Izkušnje iz obdobja trženja

### *Benigne in maligne novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*

O drugih primarnih malignomih (pogostnost ni znana), vključno z ne-Hodgkinovim limfomom, so poročali v povezavi z docetakselom, kadar je bil ta uporabljen v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, za katera je znano, da so povezana s pojavom drugih primarnih malignomov. O akutni mieloični levkemiji in mielodisplastičnem sindromu so (s pogostnostjo "občasno") poročali v ključnih kliničnih študijah pri raku dojke s shemo TAC.

### *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 odpovedjo več organov.

### *Bolezni imunskega sistema*

Poročali so o nekaj primerih anafilaktičnega šoka, včasih usodnega. Pri bolnikih, ki so predhodno imeli preobčutljivostne reakcije na paklitaksel, so bile zabeležene preobčutljivostne reakcije na docetaksel (pogostnost ni znana).

### *Bolezni živčevja*

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

### *Očesne bolezni*

Poročali so o zelo redkih primerih 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. Pri bolnikih zdravljenih z docetakselom so bili opisani primeri cistoidnega makularnega edema (CMO).

### *Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta*

Opisali so redke primere ototoksičnosti, okvar sluha in/ali poslabšanja sluha.

### *Srčne bolezni*

Poročali so o redkih primerih miokardnega infarkta. Pri bolnicah, zdravljenih z docetakselom v kombiniranih shemah, ki so vključevale doksorubicin, 5-fluorouracil in/ali ciklofosfamid, so poročali o prekatnih motnjah srčnega ritma, vključno s prekatno tahikardijo (pogostnost ni znana), včasih s smrtnim izidom.

### *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 in primeri intersticijske pljučnice/pnevmonitis, intersticijska bolezen pljuč, pljučna fibroza in dihalna odpoved, ki so bili včasih usodni. Pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z obsevanjem, so poročali o redkih primerih radiacijskega pnevmonitisa.

### *Bolezni prebavil*

Opisani so redki primeri enterokolitisa, vključno s kolitisom, ishemičnim kolitisom in nevtropeničnim enterokolitisom, s potencialnim smrtnim izidom (pogostnost neznana). Opisali so redke primere dehidracije zaradi dogodkov, povezanih s prebavili, vključno z enterokolitisom in gastrointestinalno perforacijo. Opisali so redke primere ileusa in zapore črevesa.

### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Opisali so zelo redke primere 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 buloznih erupcijah, npr. o multiformnem eritemu, Stevens-Johnsonovem sindromu in toksični epidermalni nekrolizi. 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. Opisani so bili primeri trajne plešavosti (pogostnost naznana).

### *Bolezni sečil*

Opisani sta bili ledvična insuficienca in odpoved ledvic. V približno 20 % teh primerov ni bilo nobenih dejavnikov tveganja za akutno ledvično odpoved, sočasnih nefrotoksičnih zdravil in boleznih prebavil.

### *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

Redko so poročali o pojavu zapoznelih reakcij zaradi izpostavitve obsevanju.

Na mestu prejšnje ekstravazacije so opažali reakcijo pomnjenja na mestu injiciranja (ponovitev kožne reakcije na mestu predhodne ekstravazacije med dajanjem docetaksela na druge mesto) (pogostnost ni znana).

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

### *Presnovne in prehranske motnje*

Poročali so o primerih neravnovesja elektrolitov. Opisani so bili primeri hiponatriemije, večinoma povezani z dehidracijo, bruhanjem in pljučnico. Opazili so hipokaliemijo, hipomagneziemijo in hipokalcemijo, običajno v povezavi z boleznimi prebavil, zlasti z drisko.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **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 odmerkkih 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.

Po potrebi se uporabijo še drugi ustrezni simptomatski ukrepi.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: taksani; oznaka ATC: L01CD02

#### Mehanizem delovanja

Docetaxsel 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* docetaxsel dokazano zmoti celično mikrotubulno mrežje, nujno za mitotično in interfazno celično delovanje.

## Farmakodinamični učinki

*In vitro* so ugotovili, da docetaksel v klonogenih preskusih deluje citotoksično proti različnim linijam mišjih in človeških tumorskih celic in proti sveže odstranjenim človeškim tumorskim celicam. Docetaksel doseže visoko znotrajcelično koncentracijo in se dolgo zadržuje v celicah. Poleg tega so ugotovili, da docetaksel deluje na nekatere, ne pa na vse celične linije s prekomerno izraženim p-glikoproteinom, ki ga kodira gen za odpornost proti več zdravilom. *In vivo* docetaksel ni odvisen od režima in ima širok spekter eksperimentalnega protitumorskega delovanja proti napredovalim mišjim in humanim transplantiranim tumorjem.

## Klinična učinkovitost in varnost

### Rak dojke

*Zdravilo Docetaksel Teva v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom: adjuvantno zdravljenje*

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

Podatki večcentričnega, odprtega randomiziranega preskušanja podpirajo uporabo docetaksela za adjuvantno zdravljenje od 18 do 70 let starih bolnic z operabilnim rakom dojke, pozitivnimi bezgavkami in indeksom telesne zmogljivosti po Karnofskem  $\geq 80$  %. Po stratifikaciji glede na število pozitivnih bezgavk (1–3, 4 ali več) je bilo 1491 bolnic naključno razvrščenih na prejetje docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$ , apliciranega 1 uro po doksorubicinu  $50 \text{ mg/m}^2$  in ciklofosfamidu  $500 \text{ mg/m}^2$  (krak TAC), ali na prejetje doksorubicina  $50 \text{ mg/m}^2$ , ki sta mu sledila fluorouracil  $500 \text{ mg/m}^2$  in ciklofosfamid  $500 \text{ mg/m}^2$  (krak FAC). Oba režima so aplicirali v 6 ciklih, enkrat na 3 tedne. Docetaksel so aplicirali v enurni 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 10 dni dobivale antibiotično profilakso s ciprofloksacinom  $500 \text{ mg}$  peroralno dvakrat dnevno, z začetkom na peti 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  $20 \text{ mg}$  tamoksifena dnevno. Adjuvantno obsevanje je bilo predpisano skladno z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah. Dobilo ga je 69 % bolnic, ki so dobivale TAC, in 72 % bolnic, ki so dobivale FAC. Opravljeni sta bili dve vmesni in ena končna analiza. Prva vmesna analiza je bila načrtovana 3 leta po datumu, ko je bila opravljena polovica vključevanja v študijo. Druga vmesna analiza je bila opravljena po 400 zabeleženih dogodkih preživetja brez bolezni (DFS) v celoti; tako je bilo mediano obdobje spremljanja 55 mesecev. Končna analiza je bila opravljena, ko so vse bolnice prišle na pregled po 10-letnem spremljanju (razen če se jim je prej pojavil dogodek DFS ali so se prej izgubile spremljanju). Preživetje brez bolezni (DFS) je bilo primarni, celokupno preživetje (OS) pa sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti.

Končna analiza je bila opravljena, ko je dejansko mediano spremljanje doseglo 96 mesecev. Dokazali so, da je preživetje brez bolezni v kraku TAC značilno daljše kot v kraku FAC. Pogostost relapsa po 10 letih je bila zmanjšana pri bolnicah, ki so dobivale TAC, v primerjavi s tistimi, ki so dobivale FAC (39 % proti 45 %) t.j. zmanjšanje absolutnega tveganja za 6 % ( $p = 0,0043$ ). Tudi celotno preživetje po 10 letih je bilo značilno povečano v kraku TAC v primerjavi s FAC (76 % proti 69 %), t.j. zmanjšanje absolutnega tveganja za smrt za 7 % ( $p = 0,002$ ). Korist za preživetje brez bolezni in celokupno preživetje pri bolnicah z bezgavkami 4+ ni bila statistično značilna, zato končna analiza ni v celoti potrdila pozitivnega razmerja med koristjo in tveganjem TAC pri bolnicah z bezgavkami 4+.

V celoti rezultati študije dokazujejo ugodno razmerje koristi in tveganja TAC v primerjavi s FAC.

Podskupine bolnic, zdravljenih s TAC, so analizirali po prospektivno opredeljenih pomembnih prognostičnih dejavnikih:

preživetje brez bolezni	celotno preživetje
-------------------------	--------------------

podskupina bolnic	število bolnic	razmerje tveganja*	95-% IZ	p =	razmerje tveganja*	95-% IZ	p =
<b>št. pozitivnih bezgavk</b>							
skupaj	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

\* Razmerje tveganja manj kot 1 pomeni, da je TAC povezan z daljšim preživetjem brez boleznin in daljšim celotnim preživetjem kot FAC.

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

Podatki multicentričnega, odprtega randomiziranega preskušanja podpirajo uporabo zdravila Docetaxel Teva 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 Teva 75 mg/m<sup>2</sup> 1-uro po doksorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> in ciklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (539 bolnic v kraku TAC), ali na prejetje doksorubicina 50 mg/m<sup>2</sup>, ki sta mu sledila fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> in ciklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (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 Docetaxel Teva 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 uporabljena v 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.

Opravljen je bil ena primarna analiza in ena posodobljena analiza. Primarna analiza je bila opravljena, ko je obdobje spremljanja pri vseh bolnicah presežlo 5 let (mediano spremljanje: 77 mesecev). Posodobljena analiza je bila opravljena, ko so vse bolnice prišle na pregled po 10-letnem (mediano čas spremljanja: 10 let in 5 mesecev) spremljanju (razen če se jim je prej pojavil dogodek DFS ali so se predhodno izgubile spremljanju). Preživetje brez boleznin (DFS – Disease-free-survival) je bilo primarno, celokupno preživetje (OS-Overall survival) pa sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti.

Po mediano 77 mesecev spremljanja je bilo dokazano, da je preživetje brez boleznin v kraku TAC značilno daljše kot v kraku FAC. Prejemnice TAC so imele 32 % manjše tveganje za recidiv kot prejemnice FAC (razmerje ogroženosti 0,68, 95 % IZ (0,49-0,93), p = 0,01). Po medianem spremljanju 10 let in 5 mesecev so imele prejemnice TAC 16,5 % manjše tveganje za recidiv kot prejemnice FAC (razmerje ogroženosti = 0,84, 95 % IZ 0,65-1,08, p = 0,1646). Podatki o preživetju brez boleznin niso bili statistično značilni, a so kljub temu kazali pozitiven trend v korist TAC.

Po mediano 77 mesecev spremljanja je bilo tudi celokupno preživetje v kraku TAC daljše: tveganje za smrt 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 celokupnega preživetja se med obema skupinama ni značilno razlikovala.

Po medianem spremljanju 10 let in 5 mesecev so imele prejemnice TAC 9 % manjše tveganje za smrt kot prejemnice FAC (razmerje ogroženosti = 0,91, 95 % IZ 0,63-1,32).

Po 8 letih spremljanja je bil delež preživetja v kraku TAC 93,7 % in v kraku FAC 91,4 %, po 10 letih spremljanja pa je bil v kraku TAC 91,3 % in v kraku FAC 89 %.

Ugodno razmerje koristi in tveganja za TAC v primerjavi s FAC je ostalo nespremenjeno.

Podskupine bolnic, zdravljenih s TAC, so analizirali po prospektivno opredeljenih prognostičnih dejavnikih v primarni analizi (po mediano 77 mesecih spremljanja) (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 bolezní	
		Razmerje ogroženosti*	95% ZI
<b>Celotno</b>	539	0.68	0.49-0.93
<b>Starostna kategorija 1</b>			
<50 let	260	0.67	0.43-1.05
≥50 let	279	0.67	0.43-1.05
<b>Starostna kategorija 2</b>			
<35 let	42	0.31	0.11-0.89
≥35 let	497	0.73	0.52-1.01
<b>Stanje hormonskih Receptorjev</b>			
negativno	195	0.7	0.45-1.1
pozitivno	344	0.62	0.4-0.97
<b>Velikost tumorja</b>			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
<b>Histološka stopnja</b>			
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
<b>Menopavzalno stanje</b>			
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 bolezní kot kombinacija FAC.

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

	TAC	FAC	Razmerje ogroženosti (TAC/FAC) (95% CI)	vrednost p
<b>Subgroups</b>	(n=539)	(n=521)		
Izpolnjena relativna indikacija za kemoterapijo*				
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  
 \*Izpolnjena relativna indikacija za kemoterapijo

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

#### *Zdravilo Docetaxel Teva v monoterapiji*

Z docetaxelom so v priporočenem odmerku in režimu 100 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne opravili 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 docetaxel primerjali z doksorubicinom (75 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne). Docetaxel ni vplival na celotni čas preživetja (docetaxel 15 mesecev, doksorubicin 14 mesecev,  $p = 0,38$ ) niti na čas do napredovanja bolezni (docetaxel 27 tednov, doksorubicin 23 tednov,  $p = 0,54$ ), je pa povečal 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 dobivale docetaxel, so zdravljenje prekinile zaradi zastajanja tekočine, 15 prejemnic (9 %) doksorubicina pa je prekinilo zdravljenje zaradi kardiotoksičnih učinkov (trije primeri usodnega zastojnega srčnega popuščanja).

Pri bolnicah po neuspelem antraciklinskem zdravljenju so docetaxel primerjali s kombinacijo mitomicina C in vinblastina (12 mg/m<sup>2</sup> na 6 tednov in 6 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne). Docetaxel je povečal delež odziva (33 % v prim. z 12 %,  $p < 0,0001$ ), podaljšal čas do napredovanja bolezni (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 docetaxela skladal z varnostnim profilom, ugotovljenim v študijah II. faze (glejte poglavje 4.8).

Opravili so odprto multicentrično randomizirano študijo III. faze za primerjavo monoterapije z docetaxelom in paklitaxela pri zdravljenju napredovalega raka dojke pri bolnicah, katerih predhodno zdravljenje je moralo vključevati antraciklin. Skupaj 449 bolnic so naključno razvrstili na monoterapijo z docetaxelom 100 mg/m<sup>2</sup> v enourni infuziji ali na paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> v triurni infuziji. Oba režima so aplicirali enkrat na 3 tedne.

Docetaxel ni vplival na primarno končno točko, celotni delež odziva (32 % v primerjavi s 25 %,  $p = 0,10$ ), podaljšal pa je srednji čas do napredovanja bolezni (24,6 tedna v primerjavi s 15,6 tedna,  $p < 0,01$ ) in srednje trajanje preživetja (15,3 meseca v primerjavi z 12,7 meseca,  $p = 0,03$ ).

Med monoterapijo z docetaxelom so opazili več neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje (55,4 %) kot med terapijo s paklitaxelom (23,0 %).

#### *Zdravilo Docetaxel Teva v kombinaciji z doksorubicinom*

Opravili so eno veliko randomizirano študijo III. faze, ki je vključevala 429 predhodno nezdravljenih bolnic z metastatsko boleznijo; v njej so kombinacijo doksorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) in docetaxela (75 mg/m<sup>2</sup>) (krak AT) primerjali s kombinacijo doksorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) in ciklofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) (krak AC). Obe kombinaciji so aplicirali prvi dan na vsake 3 tedne.

- Čas do napredovanja je bil v kraku AT značilno daljši kot v kraku AC,  $p = 0,0138$ . Srednji čas do napredovanja je bil 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 tem preskušanju 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: zastojno srčno popuščanje (3,8 % v prim. z 2,8 %), absolutno

zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata  $\geq 20\%$  (13,1 % v prim. s 6,1 %), absolutno zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata  $\geq 30\%$  (6,2 % v prim. z 1,1 %). Do smrti zaradi zastrupitve je prišlo pri eni bolnici v kraku AT (zastojno srčno popuščanje) in štirih bolnicah v kraku AC (pri eni zaradi septičnega šoka, pri treh zaradi zastojnega srčnega popuščanja).

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

#### *Zdravilo Docetaxel Teva v kombinaciji s trastuzumabom*

Docetaxel so v kombinaciji s trastuzumabom raziskali za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, ki so imele na tumorju prekomerno izražen HER2 in prej še niso dobivale kemoterapije za metastatsko bolezen. 186 bolnic so randomizirali na dobivanje docetaksela ( $100\text{ mg/m}^2$ ) 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 tem ključnem preskušanju je bila imunohistokemija (IHK). Manjši delež bolnic so testirali z uporabo fluorescenčne hibridizacije *in situ* (FISH). V tem preskušanju 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. Rezultati o učinkovitosti so povzeti v naslednji razpredelnici.

parameter	docetaxel in trastuzumab <sup>1</sup> n = 92	docetaxel <sup>1</sup> n = 94
delež odziva (95-odstotni interval zaupanja)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
srednje trajanje odziva (meseči) (95-odstotni interval zaupanja)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
srednji ČDN (meseči) (95-odstotni interval zaupanja)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
srednji čas preživetja (meseči) (95-odstotni interval zaupanja)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-NO)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

ČDN = čas do napredovanja; »NO« pomeni, da ga ni bilo mogoče oceniti ali še ni dosežen.

1 celotna množica za analizo (z namenom zdravljenja)

2 ocenjeni srednji čas preživetja

#### *Zdravilo Docetaxel Teva v kombinaciji s kapecitabinom*

Podatki večcentričnega, randomiziranega, nadzorovanega kliničnega preskušanja 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 tem preskušanju so 255 bolnic naključno razvrstili na zdravljenje z docetakselom ( $75\text{ mg/m}^2$  v enourni intravenski infuziji na 3 tedne) in kapecitabinom ( $1250\text{ mg/m}^2$  dvakrat dnevno 2 tedna s sledečim enotedenskim premorom). 256 bolnic so naključno razvrstili na zdravljenje s samim docetakselom ( $100\text{ mg/m}^2$  v enourni intravenski infuziji na 3 tedne). Preživetje je bilo boljše v kraku s kombinacijo docetaxel + kapecitabin ( $p = 0,0126$ ). Povprečno preživetje je bilo 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 ( $p < 0,0001$ ). Srednji čas do napredovanja je bil 186 dni (docetaxel + kapecitabin) v prim. s 128 dnevi (samo docetaxel).

#### *Nedrobnocelični pljučni rak*

##### *Bolniki, ki so se predhodno zdravili s kemoterapijo, z obsevanjem ali brez njega*

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  $75\text{ mg/m}^2$  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, ki so se zdravili z docetakselom v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>, so potrebovali manj morfijskih analgetikov (p < 0,01), nemorfijskih analgetikov (p < 0,01), drugih z boleznijo povezanih zdravil (p = 0,06) in obsevanja (p < 0,01) kot tisti, ki so bili deležni najboljše podporne oskrbe.

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

#### *Zdravilo Docetaxel Teva v kombinaciji s platinskimi zdravili pri bolnikih, ki se še niso zdravili s kemoterapijo*

V preskušanju III. faze so 1218 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, naključno razvrstili v tri skupine. Prva je na 3 tedne dobivala docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> v enourni infuziji, ki ji je takoj sledil cisplatin (TCis) 75 mg/m<sup>2</sup> v 30–60 minutah. Druga je na 3 tedne dobivala docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v enourni infuziji v kombinaciji s karboplatinom (AUC 6 mg/ml.min) v 30–60 minutah, tretja pa na 4 tedne vinorelbin (VCis) 25 mg/m<sup>2</sup> v 6–10 minutah 1., 8., 15. in 22. dan, ki mu je 1. dan ciklov sledil cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>.

Podatki o preživetju, srednji čas do napredovanja bolezni in delež odziva v dveh krakih te raziskave so prikazani v naslednji razpredelnici:

	<b>TCis n = 408</b>	<b>VCis n = 404</b>	<b>statistična analiza</b>
celotno preživetje (primarna končna točka): srednji čas preživetja (mesece)	11,3	10,1	razmerje tveganja: 1,122 [97,2-% IZ: 0,937; 1,342]*
enoletno preživetje (%)	46	41	razlika zdravljenj: 5,4 % [95-% IZ: -1,1; 12,0]
dveletno preživetje (%)	21	14	razlika zdravljenj: 6,2 % [95-% IZ: 0,2; 12,3]
srednji čas do napredovanja bolezni (tedni):	22,0	23,0	razmerje tveganja: 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 več primerjav 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 podprli rezultate primarnih končnih točk.

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

#### Rak prostate

Varnost in učinkovitost docetaxela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom pri bolnikih z metastatskim hormonsko neodzivnim rakom prostate so ocenili v randomizirani multicentrični študiji faze III. V spodnje skupine zdravljenja so naključno razvrstili skupno 1006 bolnikov z zmogljivostjo po Karnofskem  $\geq 60$ :

- docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> vsake 3 tedne, 10 ciklov;

- docetaksel 30 mg/m<sup>2</sup>, apliciran tedensko prvih 5 tednov 6-tedenskega cikla, ki se ponovi v 5 ciklih;
- mitoksantron 12 mg/m<sup>2</sup> vsake 3 tedne, 10 ciklov.

Vse tri načine zdravljenja so dajali neprekinjeno v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom 5 mg dvakrat dnevno.

Pri bolnikih, ki so dobivali docetaksel vsake 3 tedne, so ugotovili značilno daljše celotno preživetje v primerjavi s tistimi, ki so se zdravili z mitoksantronom. Podaljšanje preživetja, opaženo v kraku s tedenskim odmerjanjem docetaksela, ni bilo statistično značilno v primerjavi s kontrolnim krakom z mitoksantronom. Končne točke učinkovitosti krakov z docetakselom v primerjavi s kontrolnim krakom so povzete v spodnji razpredelnici:

<i><b>končna točka</b></i>	<i><b>docetaksel vsake 3 tedne</b></i>	<i><b>docetaksel vsak teden</b></i>	<i><b>mitoksantron vsake 3 tedne</b></i>
<i>število bolnikov</i>	335	334	337
<i>srednji čas preživetja (mesece)</i>	18,9 (17,0-21,2)	17,4 (15,7-19,0)	16,5 (14,4-18,6)
<i>95-% IZ</i>	0,761	0,912	--
<i>razmerje tveganja</i>	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
<i>95-% IZ</i>	0,0094	0,3624	--
<i>vrednost p†*</i>			
<i>število bolnikov</i>	291	282	300
<i>delež odziva PSA** (%)</i>	45,4 (39,5-51,3)	47,9 (41,9-53,9)	31,7 (26,4-37,3)
<i>95-% IZ</i>	0,0005	<0,0001	--
<i>vrednost p*</i>			
<i>število bolnikov</i>	153	154	157
<i>delež odziva bolečine (%)</i>	34,6 (27,1-42,7)	31,2 (24,0-39,1)	21,7 (15,5-28,9)
<i>95-% IZ</i>	0,0107	0,0798	--
<i>vrednost p*</i>			
<i>število bolnikov</i>	141	134	137
<i>delež odziva tumorja (%)</i>	12,1 (7,2-18,6)	8,2 (4,2-14,2)	6,6 (3,0-12,1)
<i>95-% IZ</i>	0,1112	0,5853	--
<i>vrednost p*</i>			

† stratificirani test log-rank

\* prag statistične značilnosti = 0,0175

\*\* PSA: prostatični specifični antigen

Glede na to, da je tedensko odmerjanje docetaksela pokazalo nekoliko boljši varnostni profil kot odmerjanje docetaksela vsake tri tedne, je možno, da bi nekaterim bolnikom koristilo tedensko odmerjanje docetaksela.

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

### Adenokarcinom želodca

Opravili so multicentrično, odprto, randomizirano preskušanje 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 dobivali kemoterapije. Skupaj je bilo zdravljenih 445 bolnikov z indeksom zmogljivosti po Karnofskem > 70; dobivali so docetaksel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> prvi dan) v kombinaciji s cisplatinom (C) (75 mg/m<sup>2</sup> prvi dan) in 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m<sup>2</sup> na dan, 5 dni) ali pa cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> prvi dan) in 5-fluorouracil (1000 mg/m<sup>2</sup> 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 srednje število ciklov na bolnika 6 (razpon: od 1 do 16), v kraku s CF pa 4 (razpon: od 1 do 12). Primarna točka ocene učinkovitosti je bil čas do napredovanja bolezni (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 %. Rezultati o učinkovitosti so povzeti v naslednji razpredelnici.

Učinkovitost docetaksela pri zdravljenju bolnikov z adenokarcinomom želodca

<b>končna točka</b>	<b>TCF</b> n = 221	<b>CF</b> n = 224
srednji ČDN (meseči) (95-odstotni interval zaupanja)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja)	1,473 (1,189-1,825)	
*vrednost p	0,0004	
srednji čas preživetja (meseči) (95-odstotni interval zaupanja)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
dveletna ocena (%)	18,4	8,8
razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja)	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 test log-rank

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

Ponovna analiza preživetja, narejena pri srednjem času spremljanja 41,6 meseca, ni več pokazala statistično značilne razlike, čeprav je bil režim s TCF še vedno ugodnejši; 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 indeksa zmogljivosti po Karnofskem ( $p = 0,0088$ ).

Rak glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija in nato obsevanje (TAX323)

Varnost in učinkovitost docetaksela za indukcijsko zdravljenje bolnikov s skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenili v multicentričnem odprtem randomiziranemu preskušanju faze III (TAX323). V tej študiji so 358 bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti po WHO 0 ali 1 naključno razvrstili v enega od dveh terapevtskih krakov. Bolniki v kraku z docetakselom so dobivali docetaksel (T) 75 mg/m<sup>2</sup>, ki mu je sledil cisplatin (P) 75 mg/m<sup>2</sup>, temu pa 5-fluorouracil (F) 750 mg/m<sup>2</sup> dnevno v obliki neprekinjene infuzije 5 dni. Ta režim so uporabljali 4 cikle vsake 3 tedne, če so po 2 ciklih opazili vsaj majhen odziv ( $\geq 25$  % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije (z najkrajšim presledkom 4 tedne in najdaljšim presledkom 7 tednov) so se bolniki, pri katerih bolezen ni napredovala, 7 tednov zdravili z obsevanjem (RT) skladno s smernicami ustanove (TPF/RT). Bolniki v primerjalnem kraku so dobili cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup>, ki mu je sledil 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> dnevno 5 dni. Ta režim so uporabljali 4 cikle vsake 3 tedne, če so po 2 ciklih opazili vsaj majhen odziv ( $\geq 25$  % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije (z najkrajšim presledkom 4 tedne in najdaljšim presledkom 7 tednov) so se bolniki, pri katerih bolezen ni napredovala, 7 tednov zdravili z obsevanjem (RT) skladno s smernicami ustanove (PF/RT). Lokoregionalno terapijo z obsevanjem so aplicirali s konvecionalno frakcijo (1,8 Gy – 2,0 Gy enkrat dnevno, 5 dni na teden v celotnem odmerku 66 do 70 Gy) ali s pospešenimi/ hiperfrakcioniranimi režimi obsevalnega zdravljenja (dvakrat dnevno, z najkrajšim presledkom med frakcijama 6 ur, 5 dni

na teden). Za pospešene režime so priporočili celotni odmerek 70 Gy, za hiperfrakcionirne režime pa 74 Gy. Kirurška resekcija je bila dovoljena po kemoterapiji, pred obsevanjem ali po njem. Bolniki v kraku TPF so 10 dni dobivali antibiotično profilakso s ciprofloksacinom 500 mg peroralno dvakrat dnevno, z začetkom na peti dan vsakega kroga ali ekvivalentno. Primarna končna točka v tej študiji, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), je bilo pomembno daljše v kraku TPF kot v kraku PF,  $p = 0,0042$  (srednje PFS: 11,4 proti 8,3 meseca), celotni srednji čas spremljanja pa je bil 33,7 meseca. Tudi srednje celotno preživetje je bilo pomembno daljše v kraku TPF kot v kraku PF (srednje CP: 18,6 proti 14,5 meseca) z 28 % zmanjšanjem tveganja smrti,  $p = 0,0128$ . Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v spodnji razpredelnici.

Učinkovitost docetaksela za indukcijsko zdravljenje bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim SCCHN (analiza z namenom zdravljenja)

<b>končna točka</b>	<b>docetaksel + Cis + 5-FU n = 177</b>	<b>Cis + 5-FU n = 181</b>
srednji čas preživetja brez napredovanja bolezni (meseci) (95-odstotni interval zaupanja)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
popravljenost razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) *vrednost p	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
srednji čas preživetja (meseci) (95-odstotni interval zaupanja)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) **vrednost p	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
najboljši celotni odziv na kemoterapijo (%) (95-odstotni interval zaupanja) ***vrednost p	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
0,006		
najboljši celotni odziv na zdravljenje [kemoterapija +/- obsevanje] (%) (95-odstotni interval zaupanja) ***vrednost p	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
0,006		
srednje trajanje odziva na kemoterapijo ± obsevanje (meseci) (95-odstotni interval zaupanja)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) **vrednost p	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)

\*\* test log-rank

\*\*\* test hi-kvadrat

*Parametri kakovosti življenja*

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

*Parametri klinične koristi*

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

Srednji čas do prvega poslabšanja stanja zmogljivosti po WHO je bil pomembno daljši v kraku TPF 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 randomiziranem multicentričnem odprtem preskušanju III. faze (TAX324). V tej študiji so 501 bolnika z lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po WHO naključno razvrstili v enega od dveh krakov. Populacija študije je obsegala bolnike s tehnično nereseptabilno 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 prvi dan dobili docetaksel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> v intravenski infuziji, ki mu je sledil cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/dan od 1. do 4. dneva. Zdravljenje so ponovili v 3 ciklih vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili kemoradioterapijo (KRT) po protokolu (TPF/KRT). Bolniki v primerjalnem kraku so prvi dan dobili cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji in nato stalno intravensko infuzijo 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/dan od 1. do 5. dneva. Zdravljenje so ponovili v 3 ciklih vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili kemoradioterapijo 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 cikla (22. do 56. dan zadnjega cikla). Med obsevanjem 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 dnevno (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 študiji je bilo celotno preživetje (CP). CP je bilo značilno daljše (test log-rang, p = 0,0058) pri režimu z docetakselom kot s PF (povprečno CP: režim z docetakselom 70,6, PF 30,1 meseca). Ob tem so pri režimu z docetakselom ugotovili tudi 30 % zmanjšanje tveganja umrljivosti v primerjavi s PF (razmerje ogroženosti (OR) = 0,70, 95-% interval zaupanja = 0,54–0,90); celotni srednji čas spremljanja je bil 41,9 meseca. Sekundarna končna točka, preživetje brez napredovanja bolezni (PBN), je pokazala 29 % zmanjšanje tveganja za napredovanje ali smrt ter 22-mesečno izboljšanje povprečnega 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, test log-rank p = 0,004. Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v spodnji razpredelnici.

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

<b>končna točka</b>	<b>docetaksel + Cis + 5-FU n = 255</b>	<b>Cis + 5-FU n = 246</b>
srednji čas celotnega preživetja (mesece) (95-odstotni interval zaupanja)	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) *vrednost p	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
srednje PBN (mesece) (95-odstotni interval zaupanja)	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6-20,2)
razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) **vrednost p	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
najboljši celotni odziv (CR + PR) na kemoterapijo (%) (95-odstotni interval zaupanja) ***vrednost p	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
najboljši celotni odziv (CR + PR) na raziskovano zdravljenje [kemoterapija +/- kemoradioterapija] (%) (95-odstotni interval zaupanja)	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 test log-rank

\*\* nekorigirani test log-rank, nekorigiran za več primerjav

\*\*\* test hi-kvadrat, nekorigiran za več primerjav

NP = ni podatka

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij za zdravila, ki vsebujejo učinkovino docetaksel za vse skupine pediatrične populacije za raka dojke, nedrobnoceličnega pljučnega raka, raka prostate, karcinom želodca in raka glave in vratu, ne vključujoč manj diferencirani nazofaringealni karcinom tipa II oz. III (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Farmakokinetiko docetaksela so ocenili pri onkoloških bolnikih po uporabi 20–115 mg/m<sup>2</sup> v študijah I. faze. Kinetični profil docetaksela ni odvisen od odmerka in se sklada s trirazdelčnim farmakokinetičnim modelom, pri čemer je razpolovni čas faze  $\alpha$  4 minute,  $\beta$  36 minut in  $\gamma$  11,1 ure. Pozna faza je deloma posledica razmeroma počasnega prehajanja docetaksela iz perifernega prostora.

### Porazdelitev

Po aplikaciji odmerka 100 mg/m<sup>2</sup> v enourni infuziji je bila povprečna največja koncentracija v plazmi 3,7 µg/ml, ustrezna vrednost AUC pa 4,6 hµg/ml. Povprečni celotni telesni očistek je bil 21 l/h/m<sup>2</sup>, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa 113 l. Odklon celotnega telesnega očistka med posamezniki je bil približno 50 %. Več kot 95 % docetaksela se veže na beljakovine v plazmi.

### Izločanje

Pri treh onkoloških bolnikih so opravili študijo s <sup>14</sup>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 izločanja z urinom je šlo približno 6 %, na račun izločanja z blatom 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.

### Posebne populacije

#### *Starost in spol*

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.

#### *Okvara jeter*

Pri majhnem številu bolnikov (n = 23) z biokemičnimi izvidi, ki so nakazovali blago do zmerno okvaro delovanja jeter (ALT, AST  $\geq$  1,5-kratna ZMRO hkrati z alkalno fosfatazo  $\geq$  2,5-kratno ZMRO), se je celotni očistek v povprečju zmanjšal za 27 % (glejte poglavje 4.2).

#### *Zastajanje tekočine*

Pri bolnikih z blagim do zmernim zastajanjem tekočine se očistek docetaksela ni spremenil; za bolnike s hudim zastajanjem tekočine ni podatkov.

## Kombinirano zdravljenje

### *Doksorubicin*

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

### *Kapecitabin*

Študija I. faze za oceno učinka kapecitabina na farmakokinetiko docetaksela in nasprotno 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.

### *Cisplatin*

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.

### *Cisplatin in 5-fluorouracil*

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

### *Prednizon in deksametazon*

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

### *Prednizon*

Opazili niso nobenih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Kancerogenega potenciala docetaksela niso raziskali.

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 moško plodnost.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Viala koncentrata:

polisorbat 80  
etanol, brezvodni

#### Viala z vehiklom:

voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravilo se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

- 18 mesecev.
- Osnovna raztopina: dokazano je, da je osnovna raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 8 ur, če je shranjena pri temperaturi med 2 in 8°C ali pri sobni temperaturi (do 25°C). Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če se ne porabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo, to pa ne bi smelo trajati dlje kot 24 ur pri 2 do 8°C, razen če se je redčenje opravilo v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.
- Raztopina za infundiranje: dokazano je, da je kemijsko in fizikalno stabilna 4 ure, če je shranjena pri sobni temperaturi (do 25°C). Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če se ne porabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo, to pa ne bi smelo trajati dlje kot 24 ur pri 2 do 8°C, razen če se je redčenje opravilo v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

### 6.4 Posebni varnostni ukrepi za shranjevanje in ravnanje z zdravilom

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnjini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsaka kartonska škatla vsebuje:

- eno vialo koncentrata in
- eno vialo vehikla.
- Viala zdravila Docetaksel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje

6 ml viala tipa I iz prozornega stekla z zaporko iz brombutilne gume in pokrovčkom Flip Off.

Ta viala vsebuje 0,72 ml raztopine docetaksela 27,73 mg/ml v polisorbatu 80 (polnilni volumen: 24,4 mg/0,88 ml). Ta polnilni volumen je bil določen med razvojem docetaksela za nadomestitev izgube tekočine, do katere pride med pripravo osnovne raztopine zaradi penjenja, adhezije na stene vial in »mrtvega volumna«. Po razredčenju s celotno vsebino spremljajoče vialo z vehiklom za vialo docetaksela to prepolnjenje zagotavlja, da je mogoče izvleči najmanj 2 ml osnovne raztopine z 10 mg/ml docetaksela, kar ustreza označeni količini 20 mg/0,72 ml na vialo.

#### Viala z vehiklom

6 ml viala tipa I iz prozornega stekla z zaporko iz brombutilne gume in pokrovčkom Flip Off.

Vsaka viala z vehiklom vsebuje 1,28 ml vode za injekcije (polnilni volumen: 1,71 ml). Dodatek celotne vsebine vialo z vehiklom vsebini vialo zdravila Docetaksel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrata za raztopino za infundiranje zagotavlja koncentracijo 10 mg/ml docetaksela v osnovni raztopini.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Docetaksel Teva je antineoplastično zdravilo in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med ravnanjem in pripravo raztopin docetaksela potrebna previdnost. Priporoča se uporaba zaščitnih rokavic.

Če pride koncentrat, osnovna raztopina ali raztopina za infundiranje zdravila Docetaksel Teva v stik s kožo, površino takoj in temeljito umijte z milom in vodo. Če pride koncentrat docetaksela, osnovna raztopina ali raztopina za infundiranje v stik s sluznicami, jih takoj in temeljito sperite z vodo.



## Priprava za intravensko aplikacijo

### *a) Priprava osnovne raztopine zdravila Docetaxel Teva (10 mg docetaksela/ml)*

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

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

Vbrizgajte celotno vsebino injekcijske brizge v ustrezno vialo zdravila Docetaxel Teva.

Odstranite injekcijsko brizgo in iglo ter ročno premešajte tako, da ponavljate obračanje vialo vsaj 45 sekund. Ne stresajte.

Viala z osnovno raztopino naj 5 minut stoji na sobni temperaturi (do 25°C). Nato preverite, ali je raztopina homogena in bistra (zaradi polisorbata 80, ki je v pripravku, je penjenje tudi še po 5 minutah normalno).

Osnovna raztopina vsebuje 10 mg docetaksela/ml in jo je treba uporabiti takoj po pripravi. Vendar je dokazano, da je osnovna raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 8 ur, če je shranjena pri temperaturi med 2°C in 8°C ali pri sobni temperaturi (do 25°C).

### *b) Priprava raztopine za infundiranje*

Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, bo morda potrebna več kot ena viala z osnovno raztopino. Glede na odmerek (izražen v mg), ki ga potrebuje bolnik, aseptično izvlecite ustrezno količino osnovne raztopine, ki vsebuje 10 mg docetaksela/ml, iz ustreznega števila vial z osnovno raztopino; uporabite graduirane injekcijske brizge z iglo. Primer: za odmerek 140 mg docetaksela potrebujete 14 ml osnovne raztopine docetaksela.

Potrebno količino osnovne raztopine vbrizgajte v 250 ml infuzijsko vrečko (ne iz PVC-ja) ali steklenico, v kateri je 5 % raztopina glukoze ali 0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za infundiranje.

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

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

Raztopino za infundiranje Docetaxel Teva je treba uporabiti v 4 urah. Aplikirati jo je treba aseptično v enourni infuziji, pri sobni temperaturi (do 25°C) in običajnih svetlobnih pogojih.

Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi osnovno raztopino in raztopino za infundiranje Docetaxel Teva pred uporabo pregledati; če vsebuje oborino, jo je treba zavreči.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/09/611/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 26. januar 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 14. julij 2014

**10. DATUM REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. IME ZDRAVILA

Docetaxsel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala koncentrata Docetaxsel Teva vsebuje 80 mg/2,88 ml docetaksela. En ml koncentrata vsebuje 27,73 mg docetaksela.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala koncentrata vsebuje 25,1 % (m/m) brezvodnega etanola (723 mg brezvodnega etanola).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje

Koncentrat je bistra, viskozna, rumena do rjavorumena raztopina.

Vehikel je brezbarvna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Rak dojke

Zdravilo Docetaxsel Teva v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom je indicirano 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).

Zdravilo Docetaxsel Teva v kombinaciji z doksorubicinom je indicirano za zdravljenje bolnic z lokalno napredujočim ali metastatskim rakom dojke, ki se zaradi te bolezni še niso zdravile s citotoksično terapijo.

Zdravilo Docetaxsel Teva v monoterapiji je indicirano za zdravljenje bolnic z lokalno napredujočim ali metastatskim rakom dojke, pri katerih citotoksična terapija ni bila uspešna. Predhodna kemoterapija bi morala vključevati antraciklin ali alkilirajočo učinkovino.

Zdravilo Docetaxsel Teva v kombinaciji s trastuzumabom je indicirano za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, katerih tumorji imajo prekomerno izražen HER2 in ki se predhodno niso zdravile s kemoterapijo za metastatsko bolezen.

Zdravilo Docetaxsel Teva v kombinaciji s kapecitabinom je indicirano za zdravljenje bolnic z lokalno napredujočim ali metastatskim rakom dojke po neuspeli citotoksični kemoterapiji. Predhodna kemoterapija bi morala vključevati antraciklin.

## Nedrobnocelični pljučni rak

Zdravilo Docetaxel Teva je indicirano za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, pri katerih predhodna kemoterapija ni bila uspešna.

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

## Rak prostate

Zdravilo Docetaxel Teva v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim, hormonsko neodzivnim rakom prostate.

## Adenokarcinom želodca

Zdravilo Docetaxel Teva v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom na gastroezofagealnem prehodu, ki se predhodno niso zdravili s kemoterapijo za metastatsko bolezen.

## Rak glave in vratu

Zdravilo Docetaxel Teva v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom je indicirano za induksijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

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

### Odmerjanje

Pri zdravljenju raka dojke, nedrobnoceličnega pljučnega raka, raka želodca ter raka glave in vratu se lahko kot premedikacija uporabijo peroralni kortikosteroidi, kot je deksametazon v odmerku 16 mg dnevno (npr. 8 mg dvakrat dnevno), v trajanju treh dni, in sicer en dan pred aplikacijo docetaksela, razen v primeru kontraindikacij (glejte poglavje 4.4).

Pri zdravljenju raka prostate, v primeru sočasne uporabe prednizona ali prednizolona, se priporoča premedikacija s peroralnim deksametazonom v odmerku 8 mg, in sicer 12 ur, 3 ure in 1 uro pred infuzijo docetaksela (glejte poglavje 4.4).

Za ublažitev tveganja hematološke toksičnosti se lahko profilaktično uporabi G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor, granulocitne kolonije stimulirajoči faktor).

Docetaxel se aplicira v enourni infuziji vsake tri tedne.

### Rak dojke

Pri adjuvantnem zdravljenju operabilnega raka dojke s pozitivnimi in negativnimi bezgavkami je priporočeni odmerek docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$ , apliciran eno uro po doksorubicinu  $50 \text{ mg/m}^2$  in ciklofosfamidu  $500 \text{ mg/m}^2$  vsake 3 tedne po 6 ciklov (TAC režim) (glejte tudi Prilaganje odmerka med zdravljenjem).

Za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke je priporočeni odmerek docetaksela v monoterapiji  $100 \text{ mg/m}^2$ . Kot zdravljenje prvega izbora se docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  daje v kombinaciji z doksorubicinom ( $50 \text{ mg/m}^2$ ).

Za kombinacijo s trastuzumabom je priporočeni odmerek docetaksela  $100 \text{ mg/m}^2$  vsake 3 tedne, s tedensko aplikacijo trastuzumaba. V ključnem preskušanju so s prvo infuzijo docetaksela začeli dan po prvem odmerku trastuzumaba. Nadaljnje odmerke docetaksela so aplicirali nemudoma po koncu

infuzije trastuzumaba, če so bolniki predhodni odmerek trastuzumaba dobro prenašali. Za odmerjanje in dajanje trastuzumaba glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

V kombinaciji s kapecitabinom je priporočeni odmerek docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$  na 3 tedne, kombiniran s kapecitabinom  $1250 \text{ mg/m}^2$  dvakrat dnevno (v 30 minutah po obroku) 2 tedna, čemur sledi enotedenski premor. Za izračun odmerka kapecitabina glede na telesno površino glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina.

#### Nedrobnocelični pljučni rak

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki se še niso zdravili s kemoterapijo, je priporočeni režim odmerjanja docetaksel v odmerku  $75 \text{ mg/m}^2$ , ki mu takoj sledi 30- do 60-minutna aplikacija cisplatina v odmerku  $75 \text{ mg/m}^2$ . Za zdravljenje po neuspehu predhodne kemoterapije na podlagi platine je priporočeni odmerek  $75 \text{ mg/m}^2$  kot samostojna učinkovina.

#### Rak prostate

Priporočeni odmerek docetaksela je  $75 \text{ mg/m}^2$ . Prednizon ali prednizolon v peroralnem odmerku 5 mg dvakrat dnevno se daje neprekinjeno (glejte poglavje 5.1).

#### Adenokarcinom želodca

Priporočeni odmerek docetaksela je  $75 \text{ mg/m}^2$  v enourni infuziji, ki mu sledi cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$  v eno- do triurni infuziji (oboje samo prvi dan); temu sledi 5-fluorouracil  $750 \text{ mg/m}^2$  dnevno v 24-urni stalni infuziji 5 dni, z začetkom ob koncu infuzije cisplatina.

Zdravljenje se ponavlja na 3 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 tudi Prilaganje odmerjanja med zdravljenjem).

#### Rak glave in vratu

Pred aplikacijo cisplatina in po njej morajo bolniki dobiti premedikacijo z antiemetiki in ustrezno hidracijo. Profilaktični G-CSF se lahko uporabi, da se ublaži tveganje za hematološko toksičnost. Vsi bolniki v kraku z docetakselom študij TAX 323 in TAX 324 so dobivali antibiotično profilakso.

- Indukcijska kemoterapija in nato obsevanje (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  $75 \text{ mg/m}^2$  v enourni infuziji, ki ji prvi dan sledi enourna infuzija cisplatina v odmerku  $75 \text{ mg/m}^2$ , temu pa sledi neprekinjena infuzija 5-fluorouracila v odmerku  $750 \text{ mg/m}^2$  dnevno, ki traja 5 dni. Ta režim zdravljenja se uporabi v 4 ciklih na vsake 3 tedne. Po kemoterapiji se morajo bolniki zdraviti z obsevanjem.
- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)  
Za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) (neresektabilen, majhna verjetnost kirurške ozdravitve, namen ohranitve organa) je priporočeni odmerek docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$  v enourni intravenski infuziji prvi dan, ki mu sledi cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  v 30-minutni do 3-urni infuziji in nato neprekinjena intravenska infuzija 5-fluorouracila  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$  od prvega do četrtega dne. Ta režim zdravljenja se uporabi v 3 ciklih na vsake 3 tedne. Po kemoterapiji morajo bolniki dobiti še kemoradioterapijo.

Za prilagoditve odmerkov cisplatina in 5-fluorouracila glejte ustrezní povzetek glavnih značilnosti zdravila.

#### Prilaganje odmerka med zdravljenjem

##### Splošno

Docetaksel je treba aplicirati, ko je število nevtrofilcev  $\geq 1500 \text{ celic/mm}^3$ .

Pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z docetakselom doživeli febrilno nevtropenijo, zmanjšanje števila nevtrofilcev na  $< 500 \text{ celic/mm}^3$  za več kot en teden, hude ali kumulativne kožne reakcije ali hudo

periferno nevropatijo, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 100 mg/m<sup>2</sup> na 75 mg/m<sup>2</sup> oziroma s 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Če bolnik tudi pri odmerku 60 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Bolnicam, pri katerih se razvije stomatitis 3. ali 4. stopnje, je treba odmerek zmanjšati na 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### V kombinaciji s cisplatinom

Bolnikom, ki uvodoma dobijo docetaksel v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in imajo v predhodnem krogu zdravljenja najmanjše število trombocitov < 25.000 celic/mm<sup>3</sup>, bolnikom, ki doživijo febrilno nevtropenijo, in bolnikom z resnimi nehematološkimi toksičnimi učinki je treba odmerek docetaksela v naslednjih ciklikih zmanjšati na 65 mg/m<sup>2</sup>. Za prilagoditve odmerkov cisplatina glejte ustrezní 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 0 ali 1 in znova uporabite 100 % izvirnega odmerka.
- Pri bolnikih, pri katerih se drugič pojavijo toksični učinki 2. stopnje ali prvič učinki 3. stopnje kadarkoli med ciklom zdravljenja, zdravljenje odložite, dokler se ne zmanjšajo na stopnjo 0 ali 1, nato pa zdravljenje nadaljujte z docetakselom v odmerku 55 mg/m<sup>2</sup>.
- V primeru vsakega ponovnega pojava toksičnih učinkov ali pojava toksičnih učinkov 4. stopnje odmerjanje docetaksela prekinite.

Za prilagajanje odmerka trastuzumaba 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/m<sup>2</sup>. Če se pojavijo nadaljnje epizode zapletene nevtropenije, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 60 na 45 mg/m<sup>2</sup>. V primeru trombocitopenije 4. stopnje je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Bolniki ne smejo prejeti povne cikla docetaksela, dokler se število nevtrofilcev ne poveča na > 1500 celic/mm<sup>3</sup> in število trombocitov na > 100.000 celic/mm<sup>3</sup>. Če ti toksični učinki trajajo, zdravljenje prekinite (glejte poglavje 4.4).

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

<b>toksični učinek</b>	<b>prilagoditev odmerka</b>
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 krogi zdravljenja opustite samo 5-FU tretji pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %
stomatitis/mukozitis 4. stopnje	prvi pojav: med vsemi naslednjimi cikli zdravljenja opustite samo 5-FU drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %

Za prilagoditve odmerjanja cisplatina in 5-fluorouracila glejte ustrezni povzetek glavnih značilnosti zdravila.

V ključnem preskušanju pri bolnikih s SCCHN, pri katerih se je pojavila zapletena nevtropenija (ki vključuje dolgotrajno nevtropenijo, febrilno nevtropenijo ali okužbo), je bilo priporočeno, naj se v vseh naslednjih ciklih za profilaktično kritje (na primer med 6. in 15. dnevom) uporablja G-CSF.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Bolniki z okvaro jeter

Glede na farmakokinetične podatke o monoterapiji z docetakselom v odmerku  $100 \text{ mg/m}^2$  je priporočeni odmerek docetaksela za bolnike, ki imajo transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno zgornjo mejo referenčnega območja (ZMRO) in alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ZMRO,  $75 \text{ mg/m}^2$  (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih, ki imajo serumski bilirubin  $> \text{ZMNO}$  in/ali ALT in AST  $> 3,5$ -kratno ZMRO ter hkrati alkalno fosfatazo  $> 6$ -kratno ZMRO, ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka; pri teh bolnikih se docetaksel ne sme uporabljati, če ni izrecno indiciran. V ključnem kliničnem preskušanju docetaksela v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri bolnikih z adenokarcinomom želodca so izključili bolnike z ALT in/ali AST  $> 1,5 \times \text{ZMRO}$  ter hkrati alkalno fosfatazo  $> 2,5 \times \text{ZMRO}$  in bilirubinom  $> 1 \times \text{ZMRO}$ ; pri teh bolnikih ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka in docetaksel se ne sme uporabljati, če ni strogo indiciran. Za bolnike z okvaro jeter, ki se zdravijo z docetakselom v kombinaciji pri drugih indikacijah, ni podatkov.

##### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Docetaksel Teva za zdravljenje nazofaringealnega karcinoma pri otrocih od 1 meseca do manj kot 18 let starosti nista ugotovljeni. Zdravilo Docetaksel Teva 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 se priporoča zmanjšanje začetnega odmerka kapecitabina pri bolnikih, starejših od 60 let, na 75 % (glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina).

##### Način uporabe

Za navodila glede priprave in dajanja zdravila glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Docetaksel se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki imajo izhodiščno število nevtrofilcev  $< 1500 \text{ celic/mm}^3$ .

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 tridnevna premedikacija s peroralnim kortikosteroidom, npr. deksametazonom  $16 \text{ mg}$  dnevno (npr.  $8 \text{ mg}$  dvakrat dnevno), ki se začne en 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 v odmerku  $8 \text{ mg}$   $12 \text{ ur}$ ,  $3 \text{ ure}$  in  $1 \text{ uro}$  pred infuzijo docetaksela (glejte poglavje 4.2).

## Hematologija

Najpogostejši neželeni učinek docetaksela je nevtropenija. Najmanjše število nevtrofilcev se je pojavilo po mediani 7 dni, vendar je ta čas lahko krajši pri bolnikih, ki so se že intenzivno zdravili. Vsem bolnikom, ki dobivajo docetaksel, je treba pogosto pregledovati celotno krvno sliko. Bolniki smejo docetaksel spet dobiti šele, ko se število nevtrofilcev znova poveča na vrednost  $\geq 1500$  celic/mm<sup>3</sup> (glejte poglavje 4.2).

Če se med zdravljenjem z docetakselom pojavi huda nevtropenija ( $< 500$  celic/mm<sup>3</sup>, ki traja sedem dni ali dlje), se med naslednjimi cikli priporoča zmanjšanje odmerka ali uporaba ustreznih simptomatskih ukrepov (glejte poglavje 4.2).

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

Med bolnicami, ki so docetaksel prejemale v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom (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).

## Učinki na prebavila

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih z nevtropenijo, zlasti če imajo tveganje za pojav zapletov na prebavilih. Večina primerov se je sicer pojavila med prvim ali drugim ciklusom sheme, ki je vključevala docetaksel, toda enterokolitis se lahko razvije kadar koli in lahko povzroči smrt že prvi dan, ko se pojavi. Bolnike je treba skrbno nadzirati glede zgodnjih znakov resnih toksičnih učinkov na prebavila (glejte poglavja 4.2, 4.4 Hematologija 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. pordelosti ali lokalnih kožnih reakcij, zdravljenja ni treba prekiniti. V primeru hudih reakcij, npr. hude hipotenzije, bronhospazma ali generaliziranega izpuščaja oziroma eritema, je treba zdravljenje z docetakselom takoj prekiniti in uporabiti ustrezno terapijo. Bolniki, ki so doživeli hudo preobčutljivostno reakcijo, ne smejo več dobiti docetaksela. Pri bolnikih, ki so kdaj imeli preobčutljivostno reakcijo na paklitaksel, lahko obstaja tveganje za pojav preobčutljivostne reakcije na docetaksel, vključno s hujšo preobčutljivostno reakcijo. Takšne bolnike je treba med uvedbo zdravljenja z docetakselom natančno spremljati.

## Kožne reakcije

Na okončinah (dlaneh in podplatih) so opazali lokalni kožni eritem z edemi in poznejše luščenje. Opisali so hude simptome, npr. izpuščaje s poznejšim luščenjem, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje z docetakselom prekiniti ali opustiti (glejte poglavje 4.2).

## Zastajanje tekočine

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

## Bolezni dihal



Opisani so bili akutni respiracijski distres sindrom, intersticijska pljučnica/pnevmonitis, intersticijska bolezen pljuč, pljučna fibroza in dihalna odpoved, ki so lahko bili usodni. Pri bolnikih, ki so sočasno dobivali radioterapijo, so bili opisani primeri radiacijskega pnevmonitisa.

Če se pojavijo novi simptomi ali pride do poslabšanja pljučne funkcije, je treba bolnike skrbno spremljati, nemudoma preiskati in ustrezno zdraviti. Priporočljiva je prekinitve zdravljenja z docetakselom, dokler ni postavljena diagnoza. K izboljšanju stanja lahko pripomore zgodnja uporaba podpornih ukrepov. Koristi nadaljevanja zdravljenja z docetakselom je treba skrbno ovrednotiti.

### Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih, ki se zdravijo s 100 mg docetaksela/m<sup>2</sup> v monoterapiji, ki imajo serumski transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno ZMRO in hkrati zvišano serumsko alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ZMRO, obstaja večja nevarnost hudih neželenih učinkov, kot so smrt zaradi zastrupitve, vključno s sepsa in gastrointestinalno krvavitvijo, ki sta lahko usodni, febrilna nevtropenija, okužbe, trombocitopenija, stomatitis in astenija. Zato je pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi testov jetrne funkcije priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup>, teste jetrne funkcije pa je treba opraviti na začetku in pred vsakim ciklom zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

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

V ključnem kliničnem preskušanju docetaksela v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri bolnikih z adenokarcinomom želodca so izključili bolnike z ALT in/ali AST > 1,5 × ZMRO ter hkrati alkalno fosfatazo > 2,5 × ZMRO in bilirubinom > 1 × ZMRO; pri teh bolnikih ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka in docetaksel se ne sme uporabljati, če ni izrecno indiciran. Za bolnike z okvaro jeter, ki se zdravijo z docetakselom v kombinaciji pri drugih indikacijah, ni podatkov.

### Bolniki z okvaro ledvic

Za bolnike s hudo okvaro ledvic, ki se zdravijo z docetakselom, ni podatkov.

### Živčevje

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

### Kardiotoksičnost

Pri bolnicah, ki so dobivale docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom, so opazili srčno popuščanje, še posebno, če je zdravljenje sledilo kemoterapiji z antraciklinom (doksorubicin ali epirubicin). To je lahko zmerno do hudo in je bilo povezano s smrtjo (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnicah, ki so kandidatke za zdravljenje z docetakselom v kombinaciji s trastuzumabom, je treba opraviti izhodiščne preiskave za oceno srčne funkcije. Srčno funkcijo je med zdravljenjem treba nadalje nadzorovati (npr. vsake tri mesece), da bi prepoznali bolnice, pri katerih bi se lahko razvila srčna okvara. Za več podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

Pri bolnikih, zdravljenih z docetakselom v kombiniranih shemah, ki so vključevale doksorubicin, 5-fluorouracil in/ali ciklofosamid, so poročali o prekatnih motnjah srčnega ritma, vključno s prekatno tahikardijo (včasih s smrtnim izidom) (glejte poglavje 4.8).

Izhodiščno je priporočljivo opraviti pregled srca.

### Očesne bolezni

Pri bolnikih zdravljenih z docetakselom je bil opisan cistoidni makularni edem (CMO). Bolniki z okvaro vida morajo takoj opraviti popoln oftalmološki pregled. Če je diagnosticiran CMO, je treba zdravljenje z docetakselom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

## Drugi primarni malignomi

O pojavu drugih primarnih malignomov so poročali, če je bil docetaksel uporabljen v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, za katera je znano, da so povezana s pojavom drugih primarnih malignomov. Drugi primarni malignomi (vključno z akutno mieloično levkemijo, mielodisplastičnim sindromom in ne-Hodgkinovim limfomom) se lahko pojavijo več mesecev ali let po zdravljenju, ki vključuje docetaksel. Bolnike je treba kontrolirati glede drugih primarnih malignomov (glejte poglavje 4.8).

## Drugo

Med zdravljenjem morajo tako moški kot ženske, moški pa še vsaj šest mesecev po njegovem koncu uporabljati kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.6).

Izogibati se je treba sočasni uporabi docetaksela in močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola, klaritromicina, indinavirja, nefazodona, nelfinavirja, ritonavirja, sakvinavirja, telitromicina in vorikonazola) (glejte poglavje 4.5).

## Dodatna opozorila pri uporabi v adjuvantni terapiji raka dojke

### Zapletena nevtropenija

Pri bolnikih, ki doživijo zapleteno nevtropenijo (podaljšano nevtropenijo, febrilno nevtropenijo ali okužbo) je treba razmisliti o uporabi G-CSF in zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2).

### Gastrointestinalne reakcije

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

### Zastojno srčno popuščanje (KSP)

Pri bolnikih je med terapijo in v obdobju spremljanja po terapiji treba opazovati morebitne simptome zastojnega srčnega popuščanja. Bolnice, ki so bile zaradi raka dojke s pozitivnimi bezgavkami zdravljene s shemo TAC, so imele v prvem letu po zdravljenju večje tveganje kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

### Bolnice s 4+ bezgavkami

Za preživetje brez bolezni (DFS – disease-free survival) in celokupno preživetje (OS – overall survival) ugotovljena korist pri bolnicah z bezgavkami 4+ ni bila statistično značilna, zato končna analiza ni v celoti potrdila pozitivnega razmerja med koristjo in tveganjem TAC pri bolnicah z bezgavkami 4+ (glejte poglavje 5.1).

### Starostniki

Podatkov o uporabi docetaksela v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom pri bolnicah, starejših od 70 let je malo.

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

Incidenca naslednjih neželenih učinkov (vse stopnje) – letargije, stomatitisa in nevtropenične okužbe – je bila pri bolnikih, starih 65 let ali več, za  $\geq 10\%$  večja kot pri mlajših bolnikih. Starejše osebe, ki dobivajo TCF, je treba natančno nadzirati.

#### Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje 25,1 % (m/m) brezvodnega etanola (alkohola), tj. do 723 mg brezvodnega etanola na vialo koncentrata; to ustreza 18,3 ml piva ali 7,6 ml vina.

Škoduje osebam, ki trpijo za alkoholizmom.

Vsebnost etanola je treba upoštevati tudi pri nosečnicah, doječih ženskah, otrocih in skupinah z velikim tveganjem, npr. pri bolnikih z boleznijo jeter ali epilepsijo.

Upoštevati je treba možnost učinkov na osrednje živčevje.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko presnovo docetaksela spremeni sočasna uporaba zdravil, ki inducirajo ali inhibirajo citokrom P4503A ali jih ta presnavlja (in tako lahko kompetitivno inhibirajo encim), kot so ciklosporin, ketokonazol in eritromicin. Zato je med sočasnim zdravljenjem s temi zdravili potrebna previdnost, saj obstaja možnost pomembnega medsebojnega delovanja.

V primeru kombinirane uporabe z zaviralci CYP3A4 se zaradi zmanjšane presnove lahko poveča pojavljanje neželenih učinkov docetaksela. Če se sočasni uporabi močnega zaviralca CYP3A4 (npr. ketokonazola, itraconazola, klaritromicina, indinavirja, nefazodona, nelfinavirja, ritonavirja, sakvinavirja, telitromicina in vorikonazola) ni mogoče izogniti, je potreben natančen klinični nadzor in med zdravljenjem z močnim zaviralcem CYP3A4 je lahko primerna prilagoditev odmerka docetaksela (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji s 7 bolnicami je sočasna uporaba docetaksela in močnega zaviralca CYP3A4 ketokonazola zmanjšala očistek docetaksela za 49 %. 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 obsežno ( $> 95\%$ ) veže na beljakovine. Možna medsebojna delovanja docetaksela s sočasno uporabljanimi zdravili *in vivo* sicer niso bila formalno raziskana, vendar 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 za približno 50 % večji od vrednosti, opisanih med monoterapijo s karboplatinom.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Kontracepcija pri moških in ženskah

Med zdravljenjem se mora uporabljati učinkovita metoda kontracepcije.

#### Nosečnost

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. Kakor druga

citotoksična zdravila ima lahko tudi docetaksel škodljive učinke na plod, če se uporablja med nosečnostjo. Zato ga nosečnice ne smejo uporabljati, razen če je to nuno potrebno.

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

### 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.

### Plodnost

Docetaksel je imel v nekliničnih raziskavah genotoksične učinke in lahko vpliva na plodnost pri moških (glejte poglavje 5.3). Moškim, ki prejemajo docetaksel je zato potrebno svetovati, naj med zdravljenjem in do šest mesecev po zdravljenju ne zaplodijo otroka in da naj se pred zdravljenjem posvetujejo o zamrznitvi semena.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in uporabe strojev niso opravili. Količina alkohola v tem zdravilu in neželeni učinki zdravila lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Zato je treba bolnike opozoriti na možen vpliv količine alkohola in neželene učinke tega zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja strojev ter jim naročiti, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, če se jim med zdravljenjem pojavijo ti neželeni učinki.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnih značilnosti za vse indikacije

Podatke o neželenih učinkih, ki so morda ali verjetno povezani z uporabo docetaksela, so zbrali pri:

- 1312 bolnikov, ki so v monoterapiji dobivali 100 mg/m<sup>2</sup> docetaksela, 121 pa jih je dobivalo 75 mg/m<sup>2</sup>;
- 258 bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom;
- 406 bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s cisplatinom;
- 92 bolnicah, ki so dobivale docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom;
- 255 bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom;
- 332 bolnikov, ki so dobivali 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 dobivali 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 dobivali 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 dobivali docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).

Neželene učinke so opisali po splošnih merilih NCI *Common Toxicity Criteria* (3. stopnja = S 3, 3.–4. stopnja = S 3/4, 4. stopnja = S 4) z izrazi COSTART in MedDRA. Kategorije pogostosti so opredeljene tako: zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redko ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki kategoriji 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/mm<sup>3</sup>) pa 7 dni), anemija, alopecija, navzeja, 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), o katerih so poročali pri ≥ 10 %. V kombinacijskem kraku 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 neželeni učinki (≥ 5 %), povezani z zdravljenjem, o katerih so poročali v fazi III preskušanja pri bolnicah z rakom dojke, pri katerih zdravljenje z antraciklini ni uspelo (glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina).

Pri docetakselu 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 pordelost, izpuščaj s srbenjem ali brez njega, tiščanje v prsih, bolečine v hrbtu, dispneja in povišana telesna temperatura 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, disestezije 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 izbruhi, predvsem na dlaneh in stopalih (vključno z resnim sindromom roka/noga), pa tudi na rokah, obrazu in prsnem košu; pogosto jih je spremljalo srbenje. Izbruhi so se ponavadi pojavili v enem tednu po infuziji docetaksela. Redkeje so poročali o hudih simptomih, npr. izpuščajih s poznejšim luščenjem, 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 in 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).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> pri raku dojke

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
-----------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------	--------------------------------

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (S 3/4: 5,7 %, vključno s sepsom in pljučnico, s smrtnim izidom pri 1,7 %)	okužba, povezana z nevtropenijo S 4 (S 3/4: 4,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S 4: 76,4 %), anemija (S 3/4: 8,9 %), febrilna nevtropenija	trombocitopenija (S 4: 0,2 %)	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S 3/4: 5,3 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S 3: 4,1 %), periferna motorična nevropatija (S 3/4: 4 %), disgevizija (huda: 0,07 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S 3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija, krvavitev	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja (huda: 2,7 %)		
Bolezni prebavil	stomatitis (S 3/4: 5,3 %), driska (S 3/4: 4 %), navzeja (S 3/4: 4 %), bruhanje (S 3/4: 3 %)	zaprtost (huda 0,2 %), bolečine v trebuhu (hude: 1 %), gastrointestinalna krvavitev (huda: 0,3 %)	vnetje požiralnika (hudo: 0,4 %)
Bolezni kože in podkožja	alopecija, kožna reakcija (S 3/4: 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 %), bolečina	reakcija na mestu infundiranja, nekardialne bolečine v prsih (hude: 0,4 %)	
Preiskave		povišanje ravni bilirubina v krvi S 3/4 (< 5 %), povišanje ravni alkalne fosfataze v krvi S 3/4 (< 4 %), povišanje ravni AST S 3/4 (< 3 %), povišanje ravni ALT S 3/4 (< 2 %)	

## Opis izbranih neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> pri raku dojke

### 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 samostojno učinkovino v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup> 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

Srednji kumulativni odmerek do prekinitve zdravljenja je bil več kot 1000 mg/m<sup>2</sup> in srednji čas do izginotja zastoja tekočine 16,4 tedna (razpon od 0 do 42 tednov). Zmeren oziroma hud zastoj se pozneje pojavi pri bolnikih, ki dobijo premedikacijo (srednji kumulativni odmerek: 818,9 mg/m<sup>2</sup>), kot pri tistih, ki je ne (srednji kumulativni odmerek: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); vendar so ga pri nekaterih bolnikih opisali med zgodnjimi cikli zdravljenja.

## Tabelarni prikaz neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pri nedrobnoceličnem pljučnem raku

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (S 3/4: 5 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S 4: 54,2 %), anemija (S 3/4: 10,8 %), trombocitopenija (S 4: 1,7 %)	febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (ne huda)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S 3/4: 0,8 %)	periferna motorična nevropatija (S 3/4: 2,5 %)
Srčne bolezni		aritmija (ne huda)
Žilne bolezni		hipotenzija
Bolezni prebavil	navzeja (S 3/4: 3,3 %), stomatitis (S 3/4: 1,7 %), bruhanje (S 3/4: 0,8 %), driska (S 3/4: 1,7 %)	zaprtost
Bolezni kože in podkožja	alopecija, kožna reakcija (S 3/4: 0,8 %)	spremenbe 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 %), bolečina	
Preiskave		povišanje ravni bilirubina v krvi S 3/4 (< 2 %)

## Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pri raku dojke v kombinaciji z doksorubicinom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S 3/4: 7,8 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S 4: 91,7 %), anemija (S 3/4: 9,4 %), febrilna nevtropenija, trombocitopenija (S 4: 0,8 %)		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S 3/4: 1,2 %)	
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S 3: 0,4 %)	periferna motorična nevropatija (S 3/4: 0,4 %)	
Srčne bolezni		srčno popuščanje, aritmija (ne huda)	
Žilne bolezni			hipotenzija
Bolezni prebavil	navzeja (S 3/4: 5 %), stomatitis (S 3/4: 7,8 %), driska (S 3/4: 6,2 %), bruhanje (S 3/4: 5 %), zaprtost		
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (hude: 0,4 %), kožna reakcija (ne huda)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda: 8,1 %), zastajanje tekočine (hudo: 1,2 %), bolečina	reakcija na mestu infundiranja	
Preiskave		povišanje ravni bilirubina v krvi S 3/4 (< 2,5 %), povišanje ravni alkalne fosfataze v krvi S 3/4 (< 2,5 %)	povišanje ravni AST S 3/4 (< 1 %), povišanje ravni ALT S 3/4 (< 1 %)

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pri nedrobnoceličnem pljučnem raku v kombinaciji s cisplatinom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S 3/4: 5,7 %)		
Bolezni krvi in	nevtropenija (S 4:	febrilna nevtropenija	



limfatičnega sistema	51,5 %), anemija (S 3/4: 6,9 %), trombocitopenija (S 4: 0,5 %)		
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S 3/4: 2,5 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S 3: 3,7 %), periferna motorična nevropatija (S 3/4: 2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S 3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija (S 3/4: 0,7 %)	
Bolezni prebavil	navzeja (S 3/4: 9,6 %), bruhanje (S 3/4: 7,6 %), driska (S 3/4: 6,4 %), stomatitis (S 3/4: 2 %)	zaprtost	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (hude: 0,7 %), kožna reakcija (S 3/4: 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 %), povišana telesna temperatura (S 3/4: 1,2 %)	reakcija na mestu infundiranja, bolečina	
Preiskave		povišanje ravni bilirubina v krvi S 3/4 (< 2,1 %), povišanje ravni ALT S 3/4 (1,3 %)	povišanje ravni AST S 3/4 (0,5 %), povišanje ravni alkalne fosfataze v krvi S 3/4 (0,3 %)

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> pri raku dojke v kombinaciji s trastuzumabom

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S 3/4: 32 %), febrilna nevtropenija (vključuje nevtropenijo, povezano s povišano 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	navzeja, driska, bruhanje, zaprtost, 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 okončinah, 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	

Opis izbranih neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> pri raku dojke v kombinaciji s trastuzumabom

*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). Upoštevajte, da je to verjetno podcenjen delež, kajti znano je, da sam docetaksel v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup> povzroči nevtropenijo pri 97 % bolnikov, 76 % stopnje 4, na podlagi najnižjega števila celic v krvi. Pri bolnikih, ki so se zdravili 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).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pri raku dojke v kombinaciji s kapecitabinom

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni		oralna kandidoza (S 3/4: < 1 %)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S 3/4: 63 %), anemija (S 3/4: 10 %)	trombocitopenija (S 3/4: 3 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S 3/4: 1 %), zmanjšan apetit	dehidracija (S 3/4: 2 %)
Bolezni živčevja	disgevizija (S 3/4: < 1 %), parestezija (S 3/4: < 1 %)	omotica, glavobol (S 3/4: < 1 %), periferna nevropatija
Očesne bolezni	močnejše solzenje	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	faringo-laringealna bolečina (S 3/4: 2 %)	dispneja (S 3/4: 1 %), kašelj (S 3/4: < 1 %), epistaksa (S 3/4: < 1 %)
Bolezni prebavil	stomatitis (S 3/4: 18 %), driska (S 3/4: 14 %), navzeja (S 3/4: 6 %), bruhanje (S 3/4: 4 %), zaprtost (S 3/4: 1 %), bolečine v trebuhu (S 3/4: 2 %), dispepsija	bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta
Bolezni kože in podkožja	sindrom roka/noga (S 3/4: 24 %), alopecija (S 3/4: 6 %), spremembe nohtov (S 3/4: 2 %)	dermatitis, eritematozni izpuščaj (S 3/4: < 1 %), obarvanje nohtov, oniholiza (S 3/4: 1 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (S 3/4: 2 %), artralgija (S 3/4: 1 %)	bolečine v okončinah (S 3/4: < 1 %), bolečine v hrbtu (S 3/4: 1 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (S 3/4: 3 %), pireksija (S 3/4: 1 %), utrujenost/šibkost (S 3/4: 5 %), periferni edem (S 3/4: 1 %)	letargija, bolečina
Preiskave		zmanjšanje telesne mase, povišanje ravni bilirubina v krvi S 3/4 (9 %)

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pri raku prostate v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S 3/4: 3,3 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S 3/4: 32 %), anemija (S 3/4: 4,9 %)	trombocitopenija (S 3/4: 0,6 %), febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S 3/4: 0,6 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S 3/4: 0,6 %)	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S 3/4: 1,2 %) disgevizija (S 3/4: 0 %)	periferna motorična nevropatija (S 3/4: 0 %)
Očesne bolezni		močnejše solzenje (S 3/4: 0,6 %)
Srčne bolezni		zmanjšanje funkcije levega srčnega prekata (S 3/4: 0,3 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		epistaksa (S 3/4: 0 %), dispneja (S 3/4: 0,6 %), kašelj (S 3/4: 0 %)
Bolezni prebavil	navzeja (S 3/4: 2,4 %), driska (S 3/4: 1,2 %), stomatitis/faringitis (S 3/4: 0,9 %), bruhanje (S 3/4: 1,2 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (ne hude)	eksfoliacijski izpuščaj (S 3/4: 0,3 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija (S 3/4: 0,3 %), mialgija (S 3/4: 0,3 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost (S 3/4: 3,9 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,6 %)	

Tabelarični prikaz neželenih učinkov adjuvantnega zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom pri bolnicah z rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami (TAX 316) in negativnimi bezgavkami (GEICAM 9805) – kumulativni podatki

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S 3/4: 2,4 %), nevtropenična okužba (S 3/4: 2,6 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (S 3/4: 3 %), nevtropenija (S 3/4: 59,2 %), trombocitopenija (S 3/4: 1,6 %), febrilna nevtropenija (S 3/4: NA)		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S 3/4: 0,6 %)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S 3/4: 1,5 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija (S 3/4: 0,6 %), periferna senzorična nevropatija (S 3/4: <0.1%)	periferna motorična nevropatija (S 3/4: 0 %)	sinkopa (S 3/4: 0 %) nevrotoksičnost (S3/4: 0 %); somnolenca (S3/4: 0 %)
Očesne bolezni	konjunktivitis (S 3/4: 0,1 %)	povečanje solzenja (S 3/4: 0,1 %)	
Srčne bolezni		aritmija (S 3/4: 0,2 %)	
Žilne bolezni	vročinski oblivi (S3/4: 0,5 %)	hipotenzija (S 3/4: 0 %) flebitis (S 3/4: 0 %)	limfedem (S 3/4: 0 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj (S 3/4: 0 %)	
Bolezni prebavil	navzeja (S 3/4: 5,0 %), stomatitis (S 3/4: 6,0 %), bruhanje (S 3/4: 4,2 %), driska (S 3/4: 3,4 %), zaprtost (S 3/4: 0,5 %)	bolečine v trebuhu (S 3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (persistentna < 3%), bolezni kože (S 3/4: 0,6 %), spremembe nohtov (S 3/4: 0,4 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (S 3/4: 0,7 %), artralgija (S 3/4: 0,2 %)		
Motnje reprodukcije in dojk	amenoreja (S 3/4: NA)		

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (S 3/4: 10 %), povišana telesna temperatura (S 3/4: NA), periferni edem (S 3/4: 0,2 %)		
Preiskave		povečanje telesne mase (S3/4: 0 %) zmanjšanje telesne mase (S3/4:0,2 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov adjuvantnega zdravljenja z zdravilom Docetaksel Teva 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom pri bolnicah z rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami (TAX 316) in negativnimi bezgavkami (GEICAM 9805)

#### *Bolezni živčevja*

V študiji TAX316 se je pri 84 bolnicah (11,3 %) v kraku TAC in pri 15 bolnicah (2 %) v kraku FAC med zdravljenjem pojavila periferna senzorična nevropatija, ki je trajala še med obdobjem spremljanja. Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 8 let) so periferno senzorično nevropatijo še vedno opažali pri 10 bolnicah (1,3 %) v kraku TAC in pri 2 bolnicah (0,3 %) v kraku FAC.

V študiji GEICAM 9805 se je med zdravljenjem nastala periferna senzorična nevropatija nadaljevala še med obdobjem spremljanja pri 10 bolnicah (1,9 %) v kraku TAC in pri 4 bolnicah (0,8 %) v kraku FAC. Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 10 let in 5 mesecev) so periferno senzorično nevropatijo še vedno opažali pri 3 bolnicah (0,6 %) v kraku TAC in pri 1 bolnici (0,2 %) v kraku FAC.

#### *Srčne bolezni*

V študiji TAX316 se je kongestivno srčno popuščanje pojavilo 26 (3,5 %) bolnicam v kraku s TAC in 17 bolnicam (2,3 %) v kraku s FAC. Pri vseh razen eni bolnici v vsakem kraku so kongestivno srčno popuščanje diagnosticirali več kot 30 dni po obdobju zdravljenja. Dve bolnici v kraku s TAC in 4 bolnice v kraku s FAC so zaradi srčnega popuščanja umrle.

V študiji GEICAM 9805 se je 3 bolnicam (0,6 %) v kraku TAC in 3 bolnicam (0,6 %) v kraku FAC med obdobjem spremljanja pojavilo kongestivno srčno popuščanje. Na koncu spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 10 let in 5 mesecev) ni imela kongestivnega srčnega popuščanja (KSP) nobena bolnica v kraku TAC in 1 bolnica v kraku TAC je umrla zaradi dilatativne kardiomiopatije, še trajajoče KSP pa so zabeležili pri 1 bolnici (0,2 %) v kraku FAC.

#### *Bolezni kože in podkožja*

V študiji TAX316 je alopecija trajala še naprej v obdobju spremljanja po koncu kemoterapije pri 687 od 744 bolnic, ki so prejemale TAC (92,3 %), in pri 645 od 736 bolnic, ki so prejemale FAC (87,6 %). Na koncu obdobja spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 8 let) so še trajajočo alopecijo zabeležili pri 29 bolnicah (3,9 %), ki so prejemale TAC, in pri 16 bolnicah (2,2 %), ki so prejemale FAC.

V študiji GEICAM 9805 so nadaljnjo prisotnost alopecije, ki se je začela med obdobjem zdravljenja in je trajala v obdobje spremljanja zabeležili pri 49 bolnicah (9,2 %) v kraku TAC in pri 35 bolnicah (6,7 %) v kraku FAC. Alopecija, povezana z raziskovanim zdravilom, je nastala ali se je poslabšala med obdobjem spremljanja pri 42 bolnicah (7,9 %) v kraku TAC in pri 30 bolnicah (5,8 %) v kraku FAC. Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 10 let in 5 mesecev) so alopecijo še vedno opažali pri 3 bolnicah (0,6 %) v kraku TAC in pri 1 bolnici (0,2 %) v kraku FAC.

#### *Motnje reprodukcije in bolezni dojk:*

V študiji TAX316 so amenorejo, ki se je pojavila med obdobjem zdravljenja in je trajala še med obdobjem spremljanja po koncu kemoterapije, zabeležili pri 202 od 744 bolnic v kraku TAC (27,2 %) in pri 125 od 736 bolnic v kraku FAC (17,0 %). Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 8 let) so amenorejo še vedno opažali pri 121 od 744 bolnic v kraku TAC (16,3 %) in pri 86 bolnicah v kraku

FAC (11,7 %).

V študiji GEICAM 9805 so nadaljnjo prisotnost amenoreje, ki se je začela med obdobjem zdravljenja in je trajala v obdobje spremljanja, zabeležili pri 18 bolnicah (3,4 %) v kraku TAC in pri 5 bolnicah (1,0 %) v kraku FAC. Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 10 let in 5 mesecev) so amenorejo še vedno opažali pri 7 bolnicah (1,3 %) v kraku TAC in pri 4 bolnicah (0,8 %) v kraku FAC.

#### *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

V študiji TAX316 so periferne edeme, ki so se pojavili med obdobjem zdravljenja in so trajali še med obdobjem spremljanja po koncu kemoterapije, opažali pri 119 od 744 bolnic v kraku TAC (16,0 %) in pri 23 od 736 bolnic v kraku FAC (3,1 %). Na koncu spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 8 let) je v kraku TAC periferne edeme še vedno imelo 19 bolnic (2,6 %), v kraku FAC pa 4 bolnice (0,5 %).

V študiji TAX316 so limfedem, ki se je pojavil med obdobjem zdravljenja in je trajal še med obdobjem spremljanja po koncu kemoterapije, zabeležili pri 11 od 744 bolnic v kraku TAC (1,5 %) in pri 1 od 736 bolnic v kraku FAC (0,1 %). Na koncu spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 8 let) so še trajajoč limfedem opažali pri 6 bolnicah v kraku TAC (0,8 %) in pri 1 bolnici v kraku FAC (0,1 %).

V študiji TAX316 so astenijo, ki se je pojavila med obdobjem zdravljenja in je trajala še med obdobjem spremljanja po koncu kemoterapije, zabeležili pri 236 od 744 bolnicah v kraku TAC (31,7 %) in pri 180 od 736 bolnicah v kraku FAC (24,5 %). Na koncu spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 8 let) so še trajajočo astenijo opažali pri 29 bolnicah v kraku TAC (3,9 %) in pri 16 bolnicah v kraku FAC (2,2 %).

V študiji GEICAM 9805 so se med zdravljenjem nastali periferni edemi nadaljevali še med obdobjem spremljanja pri 4 bolnicah (0,8 %) v kraku TAC in pri 2 bolnicah (0,4 %) v kraku FAC. Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 10 let in 5 mesecev) ni imela perifernih edemov nobena bolnica (0 %) v kraku TAC, še vedno pa so bili prisotni pri 1 bolnici (0,2 %) v kraku FAC. Limfedem, ki se je začel med obdobjem zdravljenja, se je med obdobjem spremljanja nadaljeval pri 5 bolnicah (0,9 %) v kraku TAC in pri 2 bolnicah (0,4 %) v kraku FAC. Na koncu spremljanja so limfedem še vedno opažali pri 4 bolnicah (0,8 %) v kraku TAC in pri 1 bolnici (0,2 %) v kraku FAC.

Nadaljnjo prisotnost astenije, ki se je začela med obdobjem zdravljenja trajala v obdobje spremljanja, so zabeležili pri 12 bolnicah (2,3 %) v kraku TAC in pri 4 bolnicah (0,8 %) v kraku FAC. Na koncu spremljanja je astenija še trajala pri 2 bolnicah (0,4 %) v kraku TAC in pri 2 bolnicah v kraku FAC.

#### *Akutna levkemija / mielodisplastični sindrom*

Po 10 letih spremljanja v študiji TAX316 so akutno levkemijo zabeležili pri 3 od 744 bolnic, ki so prejemale TAC (0,4 %), in pri 1 od 736 bolnic, ki so prejemale FAC (0,1 %). Zaradi AML je med obdobjem spremljanja umrla 1 bolnica v skupini TAC (0,1 %) in 1 bolnica v skupini FAC (0,1 %) (mediani čas spremljanja 8 let). Mielodisplastični sindrom so zabeležili pri 2 od 744 bolnic, ki so prejemale TAC (0,3 %), in pri 1 od 736 bolnic, ki so prejemale FAC (0,1 %).

Po 10 letih spremljanja v študiji GEICAM 9805 se je akutna levkemija pojavila pri 1 od 532 (0,2 %) bolnic v kraku TAC. Med bolnicami v kraku FAC niso zabeležili nobenega primera. Ne v eni ne v drugi terapevtski skupini niso odkrili nobenega primera mielodisplastičnega sindroma.

#### *Nevtropenični zapleti*

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)

	<b>Brez primarne profilakse z G-CSF (n = 111) n (%)</b>	<b>S primarno profilakso z G-CSF (n = 421) n (%)</b>
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)

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	nevtropenična okužba, okužba (S 3/4: 11,7 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (S 3/4: 20,9 %), nevtropenija (S 3/4: 83,2 %), trombocitopenija (S 3/4: 8,8 %), febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije (S 3/4: 1,7 %)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S 3/4: 11,7 %)	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S 3/4: 8,7 %)	omotica (S 3/4: 2,3 %); periferna motorična nevropatija (S 3/4: 1,3 %)
Očesne bolezni		močnejše solzenje (S 3/4: 0 %)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		okvara sluha (S 3/4: 0 %)
Srčne bolezni		aritmija (S 3/4: 1,0 %)
Bolezni prebavil	driska (S 3/4: 19,7 %), navzeja (S 3/4: 16 %), stomatitis (S 3/4: 23,7 %), bruhanje (S 3/4: 14,3 %)	zaprtost (S 3/4: 1,0 %), bolečine v prebavilih (S 3/4: 1,0 %), ezofagitis / disfagija / odinofagija (S 3/4: 0,7 %)
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S 3/4: 4,0 %)	srbeč izpuščaj (S 3/4: 0,7 %), spremembe nohtov (S 3/4: 0,7 %), luščenje kože (S 3/4: 0 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S 3/4: 19,0 %), povišana telesna temperatura (S 3/4: 2,3 %), zastajanje tekočine (hudo/smrtno nevarno: 1 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

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 % krogov). 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).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> pri raku glave in vratu v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom

- Indukcijska kemoterapija in nato obsevanje (TAX 323)

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S 3/4: 6,3 %), nevtropenična okužba		
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (S 3/4: 0,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S 3/4: 76,3 %), anemija (S 3/4: 9,2 %), trombocitopenija (S 3/4: 5,2 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (ne huda)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S 3/4: 0,6 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija / parozmija, periferna senzorična nevropatija (S 3/4: 0,6 %)	vrtočlavinica	
Očesne bolezni		močnejše solzenje, konjunktivitis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		okvara sluha	
Srčne bolezni		miokardna ishemija (S 3/4: 1,7 %)	aritmija (S 3/4: 0,6 %)
Žilne bolezni		venska bolezen (S 3/4: 0,6 %)	
Bolezni prebavil	navzeja (S 3/4: 0,6 %), stomatitis (S 3/4: 4,0 %), diareja (S 3/4: 2,9 %), bruhanje (S 3/4: 0,6 %)	zaprtost, ezofagitis / disfagija / odinofagija (S 3/4: 0,6 %), bolečine v trebuhu, dispepsija, krvavitev v prebavilih (S 3/4: 0,6 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S 3/4: 10,9 %)	srbeč izpuščaj, suha koža, luščenje kože (S 3/4: 0,6 %)	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S 3/4: 0,6 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S 3/4: 3,4 %), pireksija (S 3/4: 0,6 %), zastajanje 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 učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S 3/4: 3,6 %)	nevtropenična okužba	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (S 3/4: 1,2 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S 3/4: 83,5 %), anemija (S 3/4: 12,4 %), trombocitopenija (S 3/4: 4,0 %), febrilna nevtropenija		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S 3/4: 12 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija/parozmija (S 3/4: 0,4 %), periferna senzorična nevropatija (S 3/4: 1,2 %)	omotica (S 3/4: 2,0 %), periferna motorična nevropatija (S 3/4: 0,4 %)	
Očesne bolezni		močnejše solzenje	konjunktivitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	okvara sluha (S 3/4: 1,2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S 3/4: 2,0 %)	miokardna ishemija
Žilne bolezni			bolezen ven
Bolezni prebavil	navzeja (S 3/4: 13,9 %), stomatitis (S 3/4: 20,7 %), bruhanje (S 3/4: 8,4 %), driska (S 3/4: 6,8 %), ezofagitis / disfagija / odinofagija (S 3/4: 12,0 %), zaprtost (S 3/4: 0,4 %)	dispepsija (S 3/4: 0,8 %), bolečine v prebavilih (S 3/4: 1,2 %), krvavitev v prebavilih (S 3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S 3/4: 4,0 %), srbeč izpuščaj	suha koža, luščenje	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S 3/4: 0,4 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S 3/4: 4,0 %), pireksija (S 3/4: 3,6 %), zastajanje tekočine (S 3/4: 1,2 %), edem (S 3/4: 1,2 %)		
Preiskave	zmanjšanje telesne mase		povečanje telesne mase

## Izkušnje iz obdobja trženja

### *Benigne in maligne novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*

O drugih primarnih malignomih (pogostnost ni znana), vključno z ne-Hodgkinovim limfomom, so poročali v povezavi z docetakselom, kadar je bil ta uporabljen v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, za katera je znano, da so povezana s pojavom drugih primarnih malignomov. O akutni mieloični levkemiji in mielodisplastičnem sindromu so (s pogostnostjo "občasno") poročali v ključnih kliničnih študijah pri raku dojke s shemo TAC.

### *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 odpovedjo več organov.

### *Bolezni imunskega sistema*

Poročali so o nekaj primerih anafilaktičnega šoka, včasih usodnega.

Pri bolnikih, ki so predhodno imeli preobčutljivostne reakcije na paklitaksel, so bile zabeležene preobčutljivostne reakcije na docetaksel (pogostnost ni znana).

### *Bolezni živčevja*

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

### *Očesne bolezni*

Poročali so o zelo redkih primerih 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. Pri bolnikih zdravljenih z docetakselom so bili opisani primeri cistoidnega makularnega edema (CMO).

### *Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta*

Opisali so redke primere ototoksičnosti, okvar sluha in/ali poslabšanja sluha.

### *Srčne bolezni*

Poročali so o redkih primerih miokardnega infarkta.

Pri bolnicah, zdravljenih z docetakselom v kombiniranih shemah, ki so vključevale doksorubicin, 5-fluorouracil in/ali ciklofosfamid, so poročali o prekatnih motnjah srčnega ritma, vključno s prekatno tahikardijo (pogostnost ni znana), včasih s smrtnim izidom.

### *Žilne bolezni*

Redko so poročali o venskih trombembolijah.

### *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

V redkih primerih bili opisani sindrom akutni respiracijski distress sindrom in primeri intersticijske pljučnice/pnevmonitis, intersticijska bolezen pljuč, pljučna fibroza in dihalna odpoved, ki so bili včasih usodni. Pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z obsevanjem, so poročali o redkih primerih radiacijskega pnevmonitisa.

### *Bolezni prebavil*

Opisani so redki primeri enterokolitisa, vključno s kolitisom, ishemičnim kolitisom in nevtropeničnim enterokolitisom, s potencialnim smrtnim izidom (pogostnost neznana).

Opisali so redke primere dehidracije zaradi dogodkov, povezanih s prebavili, vključno z enterokolitisom in gastrointestinalno perforacijo.

Opisali so redke primere ileusa in zapore črevesa.

### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Opisali so zelo redke primere 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 buloznih erupcijah, npr. o multiformnem eritemu, Stevens-Johnsonovem sindromu in toksični epidermalni nekrolizi. 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. Opisani so bili primeri trajne plešavosti (pogostnost neznana).

### *Bolezni sečil*

Opisani sta bili ledvična insuficienca in odpoved ledvic. V približno 20 % teh primerov ni bilo nobenih dejavnikov tveganja za akutno ledvično odpoved, sočasnih nefrotoksičnih zdravil in bolezni prebavil.

### *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

Redko so poročali o pojavu zapoznelih reakcij zaradi izpostavitve obsevanju.

Na mestu prejšnje ekstravazacije so opažali reakcijo pomnjenja na mestu injiciranja (ponovitev kožne reakcije na mestu predhodne ekstravazacije med dajanjem docetaksela na druge mesto) (pogostnost ni znana).

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

### *Presnovne in prehranske motnje*

Poročali so o primerih neravnovesja elektrolitov. Opisani so bili primeri hiponatriemije, večinoma povezani z dehidracijo, bruhanjem in pljučnico. Opazili so hipokaliemijo, hipomagneziemijo in hipokalcemijo, običajno v povezavi z boleznimi prebavil, zlasti z drisko.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **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.

Po potrebi se uporabijo še drugi ustrezni simptomatski ukrepi.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: taksani; oznaka ATC: L01CD02

#### Mehanizem delovanja

Docetaxsel 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* docetaxsel dokazano zmoti celično mikrotubulno mrežje, nujno za mitotično in interfazno celično delovanje.

## Farmakodinamični učinki

*In vitro* so ugotovili, da docetaksel v klonogenih preskusih deluje citotoksično proti različnim linijam mišjih in človeških tumorskih celic in proti sveže odstranjenim človeškim tumorskim celicam. Docetaksel doseže visoko znotrajcelično koncentracijo in se dolgo zadržuje v celicah. Poleg tega so ugotovili, da docetaksel deluje na nekatere, ne pa na vse celične linije s prekomerno izraženim p-glikoproteinom, ki ga kodira gen za odpornost proti več zdravilom. *In vivo* docetaksel ni odvisen od režima in ima širok spekter eksperimentalnega protitumorskega delovanja proti napredovalim mišjim in humanim transplantiranim tumorjem.

## Klinična učinkovitost in varnost

### Rak dojke

*Zdravilo Docetaksel Teva v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom: adjuvantno zdravljenje*

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

Podatki multicentričnega, odprtega randomiziranega preskušanja podpirajo uporabo docetaksela za adjuvantno zdravljenje od 18 do 70 let starih bolnic z operabilnim rakom dojke, pozitivnimi bezgavkami in indeksom telesne zmogljivosti po Karnofskem  $\geq 80$  %. Po stratifikaciji glede na število pozitivnih bezgavk (1–3, 4 ali več) je bilo 1491 bolnic naključno razvrščenih na prejemanje docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$ , apliciranega 1 uro po doksorubicinu  $50 \text{ mg/m}^2$  in ciklofosfamid  $500 \text{ mg/m}^2$  (krak TAC), ali na prejemanje doksorubicina  $50 \text{ mg/m}^2$ , ki sta mu sledila fluorouracil  $500 \text{ mg/m}^2$  in ciklofosfamid  $500 \text{ mg/m}^2$  (krak FAC). Oba režima so aplicirali v 6 ciklih, enkrat na 3 tedne. Docetaksel so aplicirali v enurni 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 10 dni dobivale antibiotično profilakso s ciprofloksacinom  $500 \text{ mg}$  peroralno dvakrat dnevno, z začetkom na peti 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  $20 \text{ mg}$  tamoksifena dnevno. Adjuvantno obsevanje je bilo predpisano skladno z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah. Dobilo ga je  $69$  % bolnic, ki so dobivale TAC, in  $72$  % bolnic, ki so dobivale FAC. Opravljeni sta bili dve vmesni in ena končna analiza. Prva vmesna analiza je bila načrtovana 3 leta po datumu, ko je bila opravljena polovica vključevanja v študijo. Druga vmesna analiza je bila opravljena po 400 zabeleženih dogodkih preživetja brez bolezni (DFS) v celoti; tako je bilo mediano obdobje spremljanja 55 mesecev. Končna analiza je bila opravljena, ko so vse bolnice prišle na pregled po 10-letnem spremljanju (razen če se jim je prej pojavil dogodek DFS ali so se prej izgubile spremljanju). Preživetje brez bolezni (DFS) je bilo primarni, celokupno preživetje (OS) pa sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti.

Končna analiza je bila opravljena, ko je dejansko mediano spremljanje doseglo 96 mesecev. Dokazali so, da je preživetje brez bolezni v kraku TAC značilno daljše kot v kraku FAC. Pogostost relapsa po 10 letih je bila zmanjšana pri bolnicah, ki so dobivale TAC, v primerjavi s tistimi, ki so dobivale FAC ( $39$  % proti  $45$  %) t.j. zmanjšanje absolutnega tveganja za  $6$  % ( $p = 0,0043$ ). Tudi celotno preživetje po 10 letih je bilo značilno povečano v kraku TAC v primerjavi s FAC ( $76$  % proti  $69$  %), t.j. zmanjšanje absolutnega tveganja za smrt za  $7$  % ( $p = 0,002$ ). Korist za preživetje brez bolezni in celokupno preživetje pri bolnicah z bezgavkami 4+ ni bila statistično značilna, zato končna analiza ni v celoti potrdila pozitivnega razmerja med koristjo in tveganjem TAC pri bolnicah z bezgavkami 4+.

V celoti rezultati študije dokazujejo ugodno razmerje koristi in tveganja TAC v primerjavi s FAC.

Podskupine bolnic, ki so se zdravile s TAC, so analizirali po prospektivno opredeljenih pomembnih prognostičnih dejavnikih:

podskupina	število	preživetje brez bolezni			celotno preživetje		
		razmerje	95-% IZ	p =	razmerje	95-% IZ	p =

bolnic	bolnic	tveganja*			tveganja*		
št. pozitivnih bezgavk							
skupaj	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

\* Razmerje tveganja manj kot 1 pomeni, da je TAC povezan z daljšim preživetjem brez bolezní in daljšim celotnim preživetjem kot FAC.

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

Podatki multicentričnega, odprtega randomiziranega preskušanja podpirajo uporabo zdravila Docetaxel Teva 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 Teva 75 mg/m<sup>2</sup> 1 -uro po doksorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> in ciklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (539 bolnic v kraku TAC), ali na prejetje doksorubicina 50 mg/m<sup>2</sup>, ki sta mu sledila fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> in ciklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (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 Docetaxel Teva 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 uporabljena v 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.

Opravljen je bil ena primarna analiza in ena posodobljena analiza. Primarna analiza je bila opravljena, ko je obdobje spremljanja pri vseh bolnicah presežlo 5 let (mediano spremljanje: 77 mesecev). Posodobljena analiza je bila opravljena, ko so vse bolnice prišle na pregled po 10-letnem (mediano čas spremljanja: 10 let in 5 mesecev) spremljanju (razen če se jim je prej pojavil dogodek DFS ali so se predhodno izgubile spremljanju). Preživetje brez bolezní (DFS-Disease-free-survival) je bilo primarno, celokupno preživetje (OS-Overall survival) pa sekundarno opazovani dogodek učinkovitosti.

Po mediano 77 mesecih spremljanja terapije je bilo preživetje brez bolezní 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). Po medianem spremljanju 10 let in 5 mesecev so imele prejemnice TAC 16,5 % manjše tveganje za recidiv kot prejemnice FAC (razmerje ogroženosti = 0,84, 95 % IZ 0,65-1,08, p = 0,1646). Podatki o preživetju brez bolezní niso bili statistično značilni, a so kljub temu kazali pozitiven trend v korist TAC.

Po mediano 77 mesecih spremljanja je bilo dokazano, da je bilo celotno preživetje 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.

Po medianem spremljanju 10 let in 5 mesecev so imele prejemnice TAC 9 % manjše tveganje za smrt kot prejemnice FAC (razmerje ogroženosti = 0,91, 95 % IZ 0,63-1,32).

Po 8 letih spremljanja je bil delež preživetja v kraku TAC 93,7 % in v kraku FAC 91,4 %, po 10 letih spremljanja pa je bil v kraku TAC 91,3 % in v kraku FAC 89 %.

Ugodno razmerje koristi in tveganja za TAC v primerjavi s FAC je ostalo nespremenjeno.

Podskupine bolnic, zdravljenih s TAC, so analizirali po prospektivno opredeljenih prognostičnih dejavnikih v primarni analizi (po mediano 77 mesecih spremljanja) (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 bolezní	
		Razmerje ogroženosti*	95% ZI
<b>Celotno</b>	539	0.68	0.49-0.93
<b>Starostna kategorija 1</b>			
<50 let	260	0.67	0.43-1.05
≥50 let	279	0.67	0.43-1.05
<b>Starostna kategorija 2</b>			
<35 let	42	0.31	0.11-0.89
≥35 let	497	0.73	0.52-1.01
<b>Stanje hormonskih Receptorjev</b>			
negativno	195	0.7	0.45-1.1
pozitivno	344	0.62	0.4-0.97
<b>Velikost tumorja</b>			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
<b>Histološka stopnja</b>			
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
<b>Menopavzalno stanje</b>			
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 bolezní kot kombinacija FAC.

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

	TAC	FAC	Razmerje ogroženosti (TAC/FAC)	
Subgroups	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	vrednost p
Izpolnjena relativna indikacija za kemoterapijo*				
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  
 \*Izpolnjena relativna indikacija za kemoterapijo

Razmerje ogroženosti je ocenjeno s Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti in terapevtsko

skupino kot faktorjem.

#### *Zdravilo Docetaxel Teva kot samostojna učinkovina*

Z docetaxselom so v priporočenem odmerku in režimu 100 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne opravili 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 docetaxsel primerjali z doksorubicinom (75 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne). Docetaxsel ni vplival na celotni čas preživetja (docetaxsel 15 mesecev, doksorubicin 14 mesecev,  $p = 0,38$ ) niti na čas do napredovanja bolezni (docetaxsel 27 tednov, doksorubicin 23 tednov,  $p = 0,54$ ), je pa povečal 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 dobivale docetaxsel, so zdravljenje prekinile zaradi zastajanja tekočine, 15 prejemnic (9 %) doksorubicina pa je prekinilo zdravljenje zaradi kardiotsičnih učinkov (trije primeri usodnega zastojnega srčnega popuščanja).

Pri bolnicah po neuspelem antraciklinskem zdravljenju so docetaxsel primerjali s kombinacijo mitomicina C in vinblastina (12 mg/m<sup>2</sup> na 6 tednov in 6 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne). Docetaxsel je povečal delež odziva (33 % v prim. z 12 %,  $p < 0,0001$ ), podaljšal čas do napredovanja bolezni (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 docetaxsela skladal z varnostnim profilom, ugotovljenim v študijah II. faze (glejte poglavje 4.8).

Opravili so odprto multicentrično randomizirano študijo III. faze za primerjavo monoterapije z docetaxselom in paklitaxsela pri zdravljenju napredovalega raka dojke pri bolnicah, katerih predhodno zdravljenje je moralo vključevati antraciklin. Skupaj 449 bolnic so naključno razvrstili na monoterapijo z docetaxselom 100 mg/m<sup>2</sup> v enourni infuziji ali na paklitaxsel 175 mg/m<sup>2</sup> v triurni infuziji. Oba režima so aplicirali enkrat na 3 tedne.

Docetaxsel ni vplival na primarno končno točko, celotni delež odziva (32 % v primerjavi s 25 %,  $p = 0,10$ ), podaljšal pa je srednji čas do napredovanja bolezni (24,6 tedna v primerjavi s 15,6 tedna,  $p < 0,01$ ) in srednje trajanje preživetja (15,3 meseca v primerjavi z 12,7 meseca,  $p = 0,03$ ).

Med monoterapijo z docetaxselom so opazili več neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje (55,4 %) kot med terapijo s paklitaxselom (23,0 %).

#### *Zdravilo Docetaxel Teva v kombinaciji z doksorubicinom*

Opravili so eno veliko randomizirano študijo III. faze, ki je vključevala 429 predhodno nezdravljenih bolnic z metastatsko boleznijo; v njej so kombinacijo doksorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) in docetaxsela (75 mg/m<sup>2</sup>) (krak AT) primerjali s kombinacijo doksorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) in ciklofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) (krak AC). Obe kombinaciji so aplicirali prvi dan na vsake 3 tedne.

- Čas do napredovanja je bil v kraku AT značilno daljši kot v kraku AC,  $p = 0,0138$ . Srednji čas do napredovanja je bil 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 tem preskušanju 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 kardiotsični učinki: kongestivno srčno popuščanje (3,8 % v prim. z 2,8 %), absolutno zmanjšanje LVEF  $\geq 20$  % (13,1 % v prim. s 6,1 %), absolutno zmanjšanje LVEF  $\geq 30$  % (6,2 % v prim. z 1,1 %). Do smrti zaradi zastrupitve je prišlo pri eni bolnici v kraku AT (zastojno srčno



popuščanje) in štirih bolnicah v kraku AC (pri eni zaradi septičnega šoka, pri treh zaradi kongestivnega srčnega popuščanja).

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

#### *Zdravilo Docetaxel Teva v kombinaciji s trastuzumabom*

Docetaxel so v kombinaciji s trastuzumabom raziskali za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, ki so imele na tumorju prekomerno izražen HER2 in prej še niso dobivale kemoterapije za metastatsko bolezen. 186 bolnic so randomizirali na dobivanje docetaksela ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) 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 tem ključnem preskušanju je bila imunohistokemija (IHK). Manjši delež bolnic so testirali z uporabo fluorescenčne hibridizacije *in situ* (FISH). V tem preskušanju 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. Rezultati o učinkovitosti so povzeti v naslednji razpredelnici.

parameter	docetaxel in trastuzumab <sup>1</sup>	docetaxel <sup>1</sup>
	n = 92	n = 94
delež odziva (95-odstotni interval zaupanja)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
srednje trajanje odziva (meseči) (95-odstotni interval zaupanja)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
srednji ČDN (meseči) (95-odstotni interval zaupanja)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
srednji čas preživetja (meseči) (95-odstotni interval zaupanja)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-NO)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

ČDN = čas do napredovanja bolezni; »NO« pomeni, da ga ni bilo mogoče oceniti ali še ni dosežen.

1 celotna množica za analizo (z namenom zdravljenja)

2 ocenjeno povprečno preživetje

#### *Zdravilo Docetaxel Teva v kombinaciji s kapecitabinom*

Podatki multicentričnega, randomiziranega, nadzorovanega kliničnega preskušanja 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 tem preskušanju so 255 bolnic naključno razvrstili na zdravljenje z docetakselom ( $75 \text{ mg/m}^2$  v enourni intravenski infuziji na 3 tedne) in kapecitabinom ( $1250 \text{ mg/m}^2$  dvakrat dnevno 2 tedna s sledečim enotedenskim premorom). 256 bolnic so naključno razvrstili na zdravljenje s samim docetakselom ( $100 \text{ mg/m}^2$  v enourni intravenski infuziji na 3 tedne). Preživetje je bilo boljše v kraku s kombinacijo docetaxel + kapecitabin ( $p = 0,0126$ ). Srednji čas preživetja je bil 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 bolezni je bil v kraku s kombinacijo docetaxel + kapecitabin boljši ( $p < 0,0001$ ). Srednji čas do napredovanja je bil 186 dni (docetaxel + kapecitabin) v prim. s 128 dnevi (samo docetaxel).

#### Nedrobnocelični pljučni rak

##### *Bolniki, ki so se predhodno zdravili s kemoterapijo, z obsevanjem ali brez njega*

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  $75 \text{ mg/m}^2$  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, ki so se zdravili z docetakselom v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>, so potrebovali manj morfijskih analgetikov (p < 0,01), nemorfijskih analgetikov (p < 0,01), drugih z boleznijo povezanih zdravil (p = 0,06) in obsevanja (p < 0,01) kot tisti, ki so bili deležni najboljše podporne oskrbe. Pri ocenljivih bolnikih je bil celotni delež odziva 6,8 %, povprečno trajanje odziva pa 26,1 tednov.

#### *Zdravilo Docetaxel Teva v kombinaciji s platinskimi zdravili pri bolnikih, ki se še niso zdravili s kemoterapijo*

V preskušanju III. faze so 1218 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, naključno razvrstili v tri skupine. Prva je na 3 tedne dobivala docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> v enourni infuziji, ki ji je takoj sledil cisplatin (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> v 30–60 minutah. Druga je na 3 tedne dobivala docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v enourni infuziji v kombinaciji s karboplatinom (AUC 6 mg/ml.min) v 30–60 minutah, tretja pa na 4 tedne vinorelbin (V) 25 mg/m<sup>2</sup> v 6–10 minutah 1., 8., 15. in 22. dan, ki mu je 1. dan ciklov sledil cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>.

Podatki o preživetju, srednji čas do napredovanja bolezni in delež odziva v dveh krakih te raziskave so prikazani v naslednji razpredelnici:

	<b>TCis n = 408</b>	<b>VCis n = 404</b>	<b>statistična analiza</b>
celotno preživetje (primarna končna točka): srednji čas preživetja (mesece)	11,3	10,1	razmerje tveganja: 1,122 [97,2-% IZ: 0,937; 1,342]* razlika zdravljenj: 5,4 % [95-% IZ: -1,1; 12,0] razlika zdravljenj: 6,2 % [95-% IZ: 0,2; 12,3]
enoletno preživetje (%)	46	41	
dveletno preživetje (%)	21	14	
srednji čas do napredovanja bolezni (tedni):	22,0	23,0	razmerje tveganja: 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 več primerjav 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 podprli rezultate primarnih končnih točk.

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

#### Rak prostate

Varnost in učinkovitost docetaxela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom pri bolnikih z metastatskim hormonsko neodzivnim rakom prostate so ocenili v randomizirani multicentrični študiji faze III. V spodnje skupine zdravljenja so naključno razvrstili skupno 1006 bolnikov z zmogljivostjo po Karnofskem  $\geq 60$ :

- docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> vsake 3 tedne, 10 ciklov;
- docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup>, apliciran tedensko prvih 5 tednov 6-tedenskega cikla, ki se ponovi v 5 ciklih;
- mitoksantron 12 mg/m<sup>2</sup> vsake 3 tedne, 10 ciklov.

Vse tri načine zdravljenja so dajali neprekinjeno v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom 5 mg dvakrat dnevno.

Pri bolnikih, ki so dobivali docetaksel vsake 3 tedne, so ugotovili značilno daljše celotno preživetje v primerjavi s tistimi, ki so se zdravili z mitoksantronom. Podaljšanje preživetja, opaženo v kraku s tedenskim odmerjanjem docetaksela, ni bilo statistično značilno v primerjavi s kontrolnim krakom z mitoksantronom. Končne točke učinkovitosti krakov z docetakselom v primerjavi s kontrolnim krakom so povzete v spodnji razpredelnici:

<i>končna točka</i>	<i>docetaksel vsake 3 tedne</i>	<i>docetaksel vsak teden</i>	<i>mitoksantron vsake 3 tedne</i>
število bolnikov	335	334	337
srednji čas preživetja (mesece)	18,9 (17,0-21,2)	17,4 (15,7-19,0)	16,5 (14,4-18,6)
95-% IZ	0,761	0,912	--
razmerje tveganja	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
95-% IZ vrednost p†*	0,0094	0,3624	--
število bolnikov	291	282	300
delež odziva PSA** (%)	45,4 (39,5-51,3)	47,9 (41,9-53,9)	31,7 (26,4-37,3)
95-% IZ	0,0005	<0,0001	--
vrednost p*	0,0107	0,0798	--
število bolnikov	153	154	157
delež odziva bolečine (%)	34,6 (27,1-42,7)	31,2 (24,0-39,1)	21,7 (15,5-28,9)
95-% IZ	0,0107	0,0798	--
vrednost p*	0,1112	0,5853	--
število bolnikov	141	134	137
delež odziva tumorja (%)	12,1 (7,2-18,6)	8,2 (4,2-14,2)	6,6 (3,0-12,1)
95-% IZ	0,1112	0,5853	--
vrednost p*	0,1112	0,5853	--

† stratificirani test log-rank

\* prag statistične značilnosti = 0,0175

\*\* PSA: prostatični specifični antigen

Glede na to, da je tedensko odmerjanje docetaksela pokazalo nekoliko boljši varnostni profil kot odmerjanje docetaksela vsake tri tedne, je možno, da bi nekaterim bolnikom koristilo tedensko odmerjanje docetaksela.

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

### Adenokarcinom želodca

Opravili so multicentrično, odprto, randomizirano preskušanje 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 dobivali kemoterapije. Skupaj je bilo zdravljenih 445 bolnikov z indeksom zmogljivosti po Karnofskem > 70; dobivali so docetaksel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> prvi dan) v kombinaciji s cisplatinom (C) (75 mg/m<sup>2</sup> prvi dan) in 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m<sup>2</sup> na dan, 5 dni) ali pa cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> prvi dan) in 5-fluorouracil (1000 mg/m<sup>2</sup> 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 povprečno število ciklov na bolnika 6 (razpon: od 1 do 16), v kraku s CF pa 4 (razpon: od 1 do 12). Primarna točka ocene učinkovitosti je bil čas do napredovanja bolezni (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 %. Rezultati o učinkovitosti so povzeti v naslednji razpredelnici.

Učinkovitost docetaksela pri zdravljenju bolnikov z adenokarcinomom želodca

<b>končna točka</b>	<b>TCF</b> n = 221	<b>CF</b> n = 224
srednji ČDN (meseči) (95-odstotni interval zaupanja)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) *vrednost p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
srednji čas preživetja (meseči) (95-odstotni interval zaupanja)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
dveletna ocena (%)	18,4	8,8
razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) *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 test log-rank

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

Ponovna analiza preživetja, narejena pri srednjem času spremljanja 41,6 meseca, ni več pokazala statistično značilne razlike, čeprav je bil režim s TCF še vedno ugodnejši; 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 indeksa zmogljivosti po Karnofskem ( $p = 0,0088$ ).

Rak glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija in nato obsevanje (TAX323)

Varnost in učinkovitost docetaksela za indukcijsko zdravljenje bolnikov s skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenili v multicentričnem odprtem randomiziranemu preskušanju faze III (TAX323). V tej študiji so 358 bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti po WHO 0 ali 1 naključno razvrstili v enega od dveh terapevtskih krakov. Bolniki v kraku z docetakselom so dobivali docetaksel (T) 75 mg/m<sup>2</sup>, ki mu je sledil cisplatin (P) 75 mg/m<sup>2</sup>, temu pa 5-fluorouracil (F) 750 mg/m<sup>2</sup> dnevno v obliki neprekinjene infuzije 5 dni. Ta režim so uporabljali 4 cikle vsake 3 tedne, če so po 2 ciklih opazili vsaj majhen odziv ( $\geq 25$  % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije (z najkrajšim presledkom 4 tedne in najdaljšim presledkom 7 tednov) so se bolniki, pri katerih bolezen ni napredovala, 7 tednov zdravili z obsevanjem (RT) skladno s smernicami ustanove (TPF/RT). Bolniki v primerjalnem kraku so dobili cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup>, ki mu je sledil 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> dnevno 5 dni. Ta režim so uporabljali 4 cikle vsake 3 tedne, če so po 2 ciklih opazili vsaj majhen odziv ( $\geq 25$  % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije (z najkrajšim presledkom 4 tedne in najdaljšim presledkom 7 tednov) so se bolniki, pri katerih bolezen ni napredovala, 7 tednov zdravili z obsevanjem (RT) skladno s smernicami ustanove (PF/RT). Lokoregionalno terapijo z obsevanjem so aplicirali s konvecionalno frakcijo (1,8 Gy – 2,0 Gy enkrat dnevno, 5 dni na teden v celotnem odmerku 66 do 70 Gy) ali s pospešenimi/ hiperfrakcioniranimi režimi obsevalnega zdravljenja (dvakrat dnevno, z najkrajšim presledkom med frakcijama 6 ur, 5 dni na teden). Za pospešene režime so priporočili celotni odmerek 70 Gy, za hiperfrakcionirne režime pa 74 Gy. Kirurška resekcija je bila dovoljena po kemoterapiji, pred obsevanjem ali po njem. Bolniki v kraku TPF so 10 dni dobivali antibiotično profilakso s ciprofloksacinom 500 mg peroralno dvakrat

dnevno, z začetkom na peti dan vsakega kroga ali ekvivalentno. Primarna končna točka v tej študiji, preživetje brez napredovanja bolezni (PBNB), je bilo pomembno daljše v kraku TPF kot v kraku PF,  $p = 0,0042$  (povprečno PBNB: 11,4 proti 8,3 meseca), celotni srednji čas spremljanja pa je bil 33,7 meseca. Tudi srednje celotno preživetje (CP) je bilo pomembno daljše v kraku TPF kot v kraku PF (srednji CP: 18,6 proti 14,5 meseca) z 28 % zmanjšanjem tveganja smrti,  $p = 0,0128$ . Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v spodnji razpredelnici.

Učinkovitost docetaksela za indukcijsko zdravljenje bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim SCCHN (analiza z namenom zdravljenja)

<b>končna točka</b>	<b>docetaksel + Cis + 5-FU n = 177</b>	<b>Cis + 5-FU n = 181</b>
srednji čas preživetja brez napredovanja bolezni (mesece) (95-odstotni interval zaupanja)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
popravljenost razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) *vrednost p	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
srednji čas preživetja (mesece) (95-odstotni interval zaupanja)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) **vrednost p	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
najboljši celotni odziv na kemoterapijo (%) (95-odstotni interval zaupanja) ***vrednost p	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
0,006		
najboljši celotni odziv na zdravljenje [kemoterapija +/- obsevanje] (%) (95-odstotni interval zaupanja) ***vrednost p	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
0,006		
srednje trajanje odziva na kemoterapijo ± obsevanje (mesece) (95-odstotni interval zaupanja)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) **vrednost p	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)

\*\* test log-rank

\*\*\* test hi-kvadrat

*Parametri kakovosti življenja*

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

*Parametri klinične koristi*

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

Srednji čas do prvega poslabšanja stanja zmogljivosti po WHO je bil pomembno daljši v kraku TPF 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 skvamozoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenili v randomiziranem

multicentričnem odprtem preskušanju III. faze (TAX324). V tej študiji so 501 bolnika z lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po WHO naključno razvrstili v enega od dveh krakov. Populacija študije 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 prvi dan dobili docetaksel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> v intravenski infuziji, ki mu je sledil cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/dan od 1. do 4. dneva. Zdravljenje so ponovili v 3 ciklih vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili kemoradioterapijo (KRT) po protokolu (TPF/KRT). Bolniki v primerjalnem kraku so prvi dan dobili cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji in nato stalno intravensko infuzijo 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/dan od 1. do 5. dneva. Zdravljenje so ponovili v 3 ciklih vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili kemoradioterapijo 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 kroga (22. do 56. dan zadnjega kroga). Med obsevanjem so vsak teden dobili karboplatin (AUC 1,5) v enourni intravenski infuziji do največ 7 odmerkov. Bolnike so obsevali z megavoltažno opremo s frakcioniranjem enkrat dnevno (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 študiji je bilo celotno preživetje (CP). CP je bilo značilno daljše (test log-rang,  $p = 0,0058$ ) pri režimu z docetakselom kot s PF (povprečno CP: režim z docetakselom 70,6, PF 30,1 meseca). Ob tem so pri režimu z docetakselom ugotovili tudi 30 % zmanjšanje tveganja umrljivosti v primerjavi s PF (razmerje ogroženosti (OR) = 0,70, 95-% interval zaupanja = 0,54–0,90); celotni srednji čas spremljanja je bil 41,9 meseca. Sekundarna končna točka, preživetje brez napredovanja bolezni (PBN), je pokazala 29 % zmanjšanje tveganja za napredovanje ali smrt ter 22-mesečno izboljšanje povprečnega 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, test log-rank  $p = 0,004$ . Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v spodnji razpredelnici.

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

<b>končna točka</b>	<b>docetaksel + Cis + 5-FU n = 255</b>	<b>Cis + 5-FU n = 246</b>
srednji čas celotnega preživetja (mesece) (95-odstotni interval zaupanja)	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
razmerje ogroženosti (95-odstotni interval zaupanja) *vrednost p	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
srednji PBN (mesece) (95-odstotni interval zaupanja)	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6-20,2)
razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) **vrednost p	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
najboljši celotni odziv (CR + PR) na kemoterapijo (%) (95-odstotni interval zaupanja) ***vrednost p	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
najboljši celotni odziv (CR + PR) na raziskovano zdravljenje [kemoterapija +/- kemoradioterapija] (%) (95-odstotni interval zaupanja) ***vrednost p	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

\* nekorigirani test log-rank

\*\* nekorigirani test log-rank, nekorigiran za več primerjav

\*\*\* test hi-kvadrat, nekorigiran za več primerjav

NP = ni podatka

## Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij za zdravila, ki vsebujejo učinkovino docetaksel za vse skupine pediatrične populacije za raka dojke, nedrobnoceličnega pljučnega raka, raka prostate, karcinom želodca in raka glave in vratu, ne vključujoč manj diferencirani nazofaringealni karcinom tipa II oz. III (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Farmakokinetiko docetaksela so ocenili pri onkoloških bolnikih po uporabi 20–115 mg/m<sup>2</sup> v študijah I. faze. Kinetični profil docetaksela ni odvisen od odmerka in se sklada s trirazdelčnim farmakokinetičnim modelom, pri čemer je razpolovni čas faze  $\alpha$  4 minute,  $\beta$  36 minut in  $\gamma$  11,1 ure. Pozna faza je deloma posledica razmeroma počasnega prehajanja docetaksela iz perifernega prostora.

### Porazdelitev

Po aplikaciji odmerka 100 mg/m<sup>2</sup> v enourni infuziji je bila povprečna največja koncentracija v plazmi 3,7 µg/ml, ustrezna vrednost AUC pa 4,6 hµg/ml. Povprečni celotni telesni očistek je bil 21 l/h/m<sup>2</sup>, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa 113 l. Odklon celotnega telesnega očistka med posamezniki je bil približno 50 %. Več kot 95 % docetaksela se veže na beljakovine v plazmi.

### Izločanje

Pri treh onkoloških bolnikih so opravili študijo s <sup>14</sup>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 izločanja z urinom je šlo približno 6 %, na račun izločanja z blatom 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.

### Posebne populacije

#### *Starost in spol*

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.

#### *Okvara jeter*

Pri majhnem številu bolnikov (n = 23) z biokemičnimi izvidi, ki so nakazovali blago do zmerno okvaro delovanja jeter (ALT, AST  $\geq$  1,5-kratna ZMRO hkrati z alkalno fosfatazo  $\geq$  2,5-kratno ZMRO), se je celotni očistek v povprečju zmanjšal za 27 % (glejte poglavje 4.2).

#### *Zastajanje tekočine*

Pri bolnikih z blagim do zmernim zastajanjem tekočine se očistek docetaksela ni spremenil; za bolnike s hudim zastajanjem tekočine ni podatkov.

### Kombinirano zdravljenje

#### *Doksorubicin*

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

#### *Kapecitabin*

Študija I. faze za oceno učinka kapecitabina na farmakokinetiko docetaksela in nasprotno 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.

#### *Cisplatin*

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.

#### *Cisplatin in 5-fluorouracil*

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

#### *Prednizon in deksametazon*

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

#### *Prednizon*

Opazili niso nobenih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Kancerogenega potenciala docetaksela niso raziskali.

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 moško plodnost.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Viala koncentrata:

polisorbat 80  
etanol, brezvodni

#### Viala z vehiklom:

voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravilo se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

- 18 mesecev.



- Osnovna raztopina: dokazano je, da je osnovna raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 8 ur, če je shranjena pri temperaturi med 2 in 8°C ali pri sobni temperaturi (do 25°C). Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če se ne porabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo, to pa ne bi smelo trajati dlje kot 24 ur pri 2 do 8°C, razen če se je redčenje opravilo v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.
- Raztopina za infundiranje: dokazano je, da je kemijsko in fizikalno stabilna 4 ure, če je shranjena pri sobni temperaturi (do 25°C). Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če se ne porabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo, to pa ne bi smelo trajati dlje kot 24 ur pri 2 do 8°C, razen če se je redčenje opravilo v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

#### 6.4 Posebni varnostni ukrepi za shranjevanje in ravnanje z zdravilom

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

#### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsaka kartonska škatla vsebuje:

- eno vialo koncentrata in
- eno vialo vehikla.
- Viala zdravila Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje  
15 ml viala tipa I iz prozornega stekla z zaporko iz brombutilne gume in pokrovčkom Flip Off.

Ta viala vsebuje 2,88 ml raztopine docetaksela 27,73 mg/ml v polisorbatu 80 (polnilni volumen: 94,4 mg/3,40 ml). Ta polnilni volumen je bil določen med razvojem docetaksela za nadomestitev izgube tekočine, do katere pride med pripravo osnovne raztopine zaradi penjenja, adhezije na stene vial in »mrtvega volumna«. Po razredčenju s celotno vsebino spremljajoče vialo z vehiklom za vialo docetaksela to prepolnjenje zagotavlja, da je mogoče izvleči najmanj 8 ml osnovne raztopine z 10 mg/ml docetaksela, kar ustreza označeni količini 80 mg/2,88 ml na vialo.

##### Viala z vehiklom

15 ml viala tipa I iz prozornega stekla z zaporko iz brombutilne gume in pokrovčkom Flip Off.

Viala z vehiklom vsebuje 5,12 ml vode za injekcije (polnilni volumen: 6,29 ml). Dodatek celotne vsebine vialo z vehiklom vsebini vialo zdravila Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrata za raztopino za infundiranje zagotavlja koncentracijo 10 mg/ml docetaksela v osnovni raztopini.

#### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Docetaxel Teva je antineoplastično zdravilo in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med ravnanjem in pripravo raztopin docetaksela potrebna previdnost. Priporoča se uporaba zaščitnih rokavic.

Če pride koncentrat, osnovna raztopina ali raztopina za infundiranje zdravila Docetaxel Teva v stik s kožo, površino takoj in temeljito umijte z milom in vodo. Če pride koncentrat docetaksela, osnovna raztopina ali raztopina za infundiranje v stik s sluznicami, jih takoj in temeljito sperite z vodo.

##### Priprava za intravensko aplikacijo

a) Priprava osnovne raztopine zdravila Docetaxel Teva (10 mg docetaksela/ml)

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

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

Vbrizgajte celotno vsebino injekcijske brizge v ustrezno vialo zdravila Docetaxel Teva.

Odstranite injekcijsko brizgo in iglo ter ročno premešajte tako, da ponavljate obračanje vialo vsaj 45 sekund. Ne stresajte.

Viala z osnovno raztopino naj 5 minut stoji na sobni temperaturi (do 25°C). Nato preverite, ali je raztopina homogena in bistra (zaradi polisorbata 80, ki je v pripravku, je penjenje tudi še po 5 minutah normalno).

Osnovna raztopina vsebuje 10 mg docetaksela/ml in jo je treba uporabiti takoj po pripravi. Vendar je dokazano, da je osnovna raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 8 ur, če je shranjena pri temperaturi med 2°C in 8°C ali pri sobni temperaturi (do 25°C).

#### *b) Priprava raztopine za infundiranje*

Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, bo morda potrebna več kot ena viala z osnovno raztopino. Glede na odmerek (izražen v mg), ki ga potrebuje bolnik, aseptično izvlecite ustrezno količino osnovne raztopine, ki vsebuje 10 mg docetaksela/ml, iz ustreznega števila vial z osnovno raztopino; uporabite graduirane injekcijske brizge z iglo. Primer: za odmerek 140 mg docetaksela potrebujete 14 ml osnovne raztopine docetaksela.

Potrebno količino osnovne raztopine vbrizgajte v 250 ml infuzijsko vrečko (ne iz PVC-ja) ali steklenico, v kateri je 5 % raztopina glukoze ali 0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za infundiranje.

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

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

Raztopino za infundiranje Docetaxel Teva je treba uporabiti v 4 urah. Aplikirati jo je treba aseptično v enourni infuziji, pri sobni temperaturi (do 25°C) in običajnih svetlobnih pogojih.

Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi osnovno raztopino in raztopino za infundiranje Docetaxel Teva pred uporabo pregledati; če vsebuje oborino, jo je treba zavreči.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite skladno z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/09/611/002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 26. januar 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 14. julij 2014

## **10. DATUM REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5, Postbus 522, 2003 RN Haarlem  
Nizozemska

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
H-2100 Gödöllő, Táncsics Mihály út 82  
Madžarska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

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

## **C. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA – 20 mg/0,72 ml

### 1. IME ZDRAVILA

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje  
docetaxel

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala koncentrata Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml vsebuje 20 mg docetaksela. En ml koncentrata vsebuje 27,73 mg docetaksela.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Viala s koncentratom docetaksela  
polisorbat 80, brezvodni etanol (za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo)

Viala z vehiklom  
voda za injekcije

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje

Ena škatla vsebuje:

- eno vialo z 0,72 ml koncentrata (20 mg docetaksela),
- eno vialo z 1,28 ml vehikla (voda za injekcije).

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

OPOZORILO: koncentrat je treba razredčiti s celotno vsebino viala z vehiklom. Rekonstituirano raztopino je treba pred uporabo dodatno razredčiti v vehiklu.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

**ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM!**

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

CITOTOKSIČNO. Zdravilo je treba aplicirati pod nadzorom zdravnika, izkušenega na področju uporabe citotoksičnih zdravil.



**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.  
Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

Viale za enkratno uporabo.  
Neporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/611/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

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

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

## 18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {števila}  
SN: {števila}  
NN: {števila}

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI – KONCENTRAT 20 mg/0,72 ml**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Docetaksel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
docetaksel

intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

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

0,72 ml (napolnjena: 0,88 ml)

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI – VEHIKEL ZA 20 mg/0,72 ml**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Vehikel za Docetaksel Teva 20 mg/0,72 ml

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

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

voda za injekcije  
1,28 ml (napolnjena: 1,71 ml)

**6. DRUGI PODATKI**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA – 80 mg/2,88 ml

### 1. IME ZDRAVILA

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje  
docetaxel

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala koncentrata Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml vsebuje 80 mg docetaksela. En ml koncentrata vsebuje 27,73 mg docetaksela.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Viala s koncentratom docetaksela  
polisorbat 80, brezvodni etanol (za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo)

Viala z vehiklom  
voda za injekcije

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje

Ena škatla vsebuje:

- eno vialo (2,88 ml) s koncentratom (80 mg docetaksela),
- eno vialo (5,12 ml) z vehiklom (voda za injekcije).

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

OPOZORILO: koncentrat je treba razredčiti s celotno vsebino viala z vehiklom. Rekonstituirano raztopino je treba pred uporabo dodatno razredčiti v vehiklu.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

**ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM!**

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

CITOTOKSIČNO. Zdravilo je treba aplicirati pod nadzorom zdravnika, izkušenega na področju uporabe citotoksičnih zdravil.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.  
Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

Viale za enkratno uporabo.  
Neporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/611/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

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

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

## 18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}  
SN: {številka}  
NN: {številka}

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI – KONCENTRAT 80 mg/2,88 ml**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
docetaxel

intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

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

2,88 ml (napolnjena: 3,40 ml)

**6. DRUGI PODATKI**



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI – VEHIKEL ZA 80 mg/2,88 ml**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Vehikel za Docetaksel Teva 80 mg/2,88 ml

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

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

voda za injekcije  
5,12 ml (napolnjena: 6,29 ml)

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Docetaxsel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje docetaxsel

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne informacije!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, bolnišničnim farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, bolnišničnim farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj navodilo vsebuje**

1. Kaj je zdravilo Docetaxsel Teva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Docetaxsel Teva
3. Kako uporabljati zdravilo Docetaxsel Teva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Docetaxsel Teva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Docetaxsel Teva in za kaj ga uporabljamo**

To zdravilo se imenuje Docetaxsel Teva. Učinkovina se imenuje docetaxsel. Docetaxsel je snov, pridobljena iz iglic tise.

Docetaxsel spada v skupino zdravil proti raku, imenovanih taksoidi.

Zdravnik vam je predpisal zdravilo Docetaxsel Teva za zdravljenje raka dojke, posebne vrste pljučnega raka (nedrobnocelični pljučni rak), raka prostate, raka želodca ali raka glave in vratu:

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

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Docetaxsel Teva**

##### **Zdravila Docetaxsel Teva NE smete dobiti:**

- če ste alergični (preobčutljivi) na docetaxsel ali katero koli sestavino zdravila Docetaxsel Teva (navedeno v poglavju 6).
- če imate premajhno število belih krvnih celic.
- če imate hudo bolezen jeter.

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred vsako uporabo zdravila Docetaxel Teva boste opravili preiskave krvi, da bo zdravnik preveril, ali imate dovolj krvnih celic in zadostno delovanje jeter, da lahko dobite zdravilo Docetaxel Teva. Če imate spremenjeno število belih krvnih celic, se lahko pojavijo povišana telesna temperatura ali okužbe.

Če imate bolečine v trebuhu, občutljiv trebuh, drisko, krvavitev iz danke, kri v blatu ali zvišano telesno temperaturo, morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro. Ti simptomi so lahko prvi znaki resnih toksičnih učinkov na prebavila, ki lahko povzročijo smrt. Zdravnik jih bo obravnaval nemudoma.

Če imate težave z vidom, morate to povedati zdravniku, bolnišničnemu farmacevtu ali medicinski sestri. V primeru težav z vidom, zlasti zamegljenega vida, morate takoj opraviti pregled oči in vida.

Če ste kdaj prej imeli alergijsko reakcijo na zdravljenje s paklitakselom, morate to povedati zdravniku, bolnišničnemu farmacevtu ali medicinski sestri.

Če imate težave s srcem, morate to povedati zdravniku, bolnišničnemu farmacevtu ali medicinski sestri.

Če se pojavijo akutne težave s pljuči ali pride do poslabšanja simptomov (povišana telesna temperatura, težko dihanje ali kašelj), takoj obvestite svojega zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro. Vaš zdravnik se bo morda odločil prekiniti zdravljenje.

En dan pred uporabo zdravila Docetaxel Teva boste dobili premedikacijo, sestavljeno iz peroralnih kortikosteroidov, kot je deksametazon, ki jih boste jemali še dan ali dva po njegovi uporabi. Namen tega je zmanjšanje nekaterih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo po infuziji zdravila Docetaxel Teva, zlasti alergijskih reakcij in zastajanja tekočine (otekanje dlani, stopal, nog ali povečanje telesne mase).

Med zdravljenjem boste morda dobivali zdravila za ohranjanje števila krvnih celic.

Zdravilo Docetaxel Teva vsebuje alkohol. Posvetujte se z zdravnikom, če ste odvisni od alkohola, imate epilepsijo ali okvaro jeter. Glejte tudi poglavje "Zdravilo Docetaxel Teva vsebuje etanol (alkohol)" spodaj.

## **Druga zdravila in zdravilo Docetaxel Teva**

Obvestite svojega zdravnika ali bolnišničnega farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravilo Docetaxel Teva ali drugo zdravilo namreč mogoče ne bo delovalo tako dobro, kot bi bilo pričakovati, in verjetneje je, da se bo pri vas pojavil kakšen neželen učinek.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

## **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Posvetujte se z zdravnikom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Zdravila Docetaxel Teva **NE** smete dobiti, če ste noseči, razen če je to nujno potrebno.

Med zdravljenjem s tem zdravilom ne smete zanositi in morate uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije, saj lahko zdravilo Docetaxel Teva škoduje nerojenemu otroku. Če med zdravljenjem zanosite, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

V obdobju zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva ne smete dojiti.

Če ste moški, ki se zdravi z zdravilom Docetaksel Teva je priporočljivo, da ne zaplodite otroka med zdravljenjem in v obdobju 6 mesecev po koncu zdravljenja ter da pred začetkom zdravljenja poiščete nasvet glede ohranitve sperme, ker docetaksel lahko prizadene moško plodnost.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Količina alkohola v tem zdravilu lahko zmanjša vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. To zdravilo vam lahko povzroči neželene učinke, ki lahko poslabšajo sposobnost upravljanja vozil, uporabe orodij ali upravljanja strojev (glejte poglavje 4 Možni neželeni učinki). Če se to zgodi, ne vozite, ne uporabljajte orodij in ne upravljajte strojev, dokler se ne posvetujete z zdravnikom, medicinsko sestro ali bolnišničnim farmacevtom.

### **Zdravilo Docetaksel Teva vsebuje etanol (alkohol)**

Zdravilo vsebuje 25,1 % (m/m) brezvodnega etanola (alkohola), tj. do 181 mg brezvodnega etanola na vialo koncentrata; to ustreza 4,6 ml piva ali 1,9 ml vina.

Škoduje osebam, ki trpijo za alkoholizmom.

Na vsebnost etanola (alkohola) morajo biti pozorne nosečnice in doječe matere, otroci in skupine z velikim tveganjem, kot so bolniki z jetrnimi obolenji ali epilepsijo.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko vpliva na osrednje živčevje (del živčevja, ki obsega možgane in hrbtenjačo).

## **3. Kako uporabljati zdravilo Docetaksel Teva**

Zdravilo Docetaksel Teva vam bo dal pristojni zdravstveni delavec.

### **Običajni odmerek**

Odmerek bo odvisen od vaše telesne mase in vašega splošnega stanja. Zdravnik bo izračunal vašo telesno površino v kvadratnih metrih (m<sup>2</sup>) in določil odmerek, ki ga morate dobiti.

### **Način in pot uporabe**

Zdravilo Docetaksel Teva boste dobili v infuziji v eno od ven (intravenska uporaba). Infundiranje bo trajalo približno eno uro in med tem časom boste v bolnišnici.

### **Pogostost uporabe**

Praviloma morate infuzijo dobivati enkrat na 3 tedne.

Zdravnik bo morda spremenil odmerek in pogostost odmerjanja glede na izvide vaših preiskav krvi, vaše splošno stanje in vaš odziv na zdravilo Docetaksel Teva. Še zlasti morate zdravniku povedati, če dobite drisko, razjede v ustih, občutek otrplosti ali mravljinčenja ali povišano telesno temperaturo. Poleg tega mu morate izročiti izvide preiskav krvi. Te informacije bodo zdravniku pomagale pri odločitvi, ali je treba odmerek zmanjšati. Če imate glede uporabe tega zdravila še kakšna vprašanja, vprašajte zdravnika ali bolnišničnega farmacevta.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila, ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravnik se bo z vami o njih pogovoril in vam pojasnil možna tveganja in koristi vašega zdravljenja.

Najpogosteje opisani neželeni učinki na samo zdravilo Docetaksel Teva so: zmanjšanje števila rdečih ali belih krvnih celic, alopecija, slabost, bruhanje, razjede v ustih, driska in utrujenost.

Izrazitost neželenih učinkov na zdravilo Docetaksel Teva se lahko poveča, če se zdravilo daje v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki.

Med infundiranjem v bolnišnici se lahko pojavijo naslednje alergijske reakcije (**pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov**):

- pordelost, kožne reakcije, srbenje;
- tiščanje v prsih, težko dihanje;
- povišana telesna temperatura ali mrzlica;
- bolečine v hrbtu;
- nizek krvni tlak.

Pojavijo se lahko tudi hujše reakcije.

Če ste imeli alergijsko reakcijo na paklitaksel, se vam lahko pojavi tudi alergijska reakcija na docetaksel, ki pa je lahko hujša.

Bolnišnično osebje bo med zdravljenjem natančno spremljalo vaše stanje. Nemudoma jim povejte, če opazite kateregakoli od teh učinkov.

Med infuzijami zdravila Docetaksel Teva se lahko pojavi naslednje in pogostost se lahko razlikuje glede na kombinacijo uporabljenih zdravil:

**Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):**

- okužbe, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), belih krvnih celic (ki so pomembne za premagovanje okužb) in trombocitov;
- povišana telesna temperatura: če se vam to zgodi, morate nemudoma povedati zdravniku;
- alergijske reakcije, ki so opisane zgoraj;
- izguba apetita (anoreksija);
- nespečnost;
- občutek omrtvelosti, mravljinčenje ali bolečine v sklepih ali mišicah;
- glavobol;
- spremenjeno okušanje;
- vnetje oči ali močnejše solzenje;
- otekanje zaradi nepravilne limfne drenaže;
- težko dihanje;
- izcedek iz nosu, vnetje žrela in nosu, kašelj;
- krvavitev iz nosu;
- razjede v ustih;
- draženje želodca, vključno s slabostjo, bruhanjem in drisko, zaprtost;
- bolečine v trebuhu;
- želodčne težave;
- izguba las in dlak: večinoma se obnovi njihova normalna rast. V nekaterih primerih (pogostnost neznana) so opazili trajno izgubo las.
- pordelost in otekanje dlani ali podplato, ki lahko povzroči lupljenje kože (to se lahko pojavi tudi na rokah, obrazu ali telesu);
- sprememba barve nohtov, ki lahko odstopijo;
- bolečine v mišicah, bolečine v hrbtu ali kosteh;
- spremembe ali izostanek menstruacije;
- otekanje dlani, stopal, nog;
- utrujenost ali gripi podobni simptomi;
- povečanje ali zmanjšanje telesne mase.

**Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):**

- oralna kandidoza;
- dehidracija;
- omotica;
- okvara sluha;
- znižanje krvnega tlaka, nereden ali hiter srčni utrip;
- srčno popuščanje;
- vnetje požiralnika;
- suha usta;
- težave ali bolečine pri požiranju;
- krvavitev;
- povišanje ravni jetrnih encimov (zato so potrebne redne preiskave krvi).

**Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):**

- omedlevica;
- kožne reakcije, flebitis (vnetje vene) ali otekanje na mestu injiciranja;
- krvni strdki;
- akutna mieloična levkemija in mielodisplastični sindrom (vrsti krvnega raka) se lahko pojavita pri bolnikih, ki se zdravijo z docetakselom v kombinaciji z nekaterimi drugimi zdravili proti raku.

**Redko (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):**

- vnetje debelega črevesa, tankega črevesa, ki je lahko smrtno (pogostnost ni znana) predrtje črevesa.

**Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):**

- intersticijska bolezen pljuč (vnetje pljuč, ki povzroča kašljanje in težave z dihanjem. Vnetje pljuč se lahko razvije tudi, če se zdravljenje z docetakselom uporablja sočasno z radioterapijo.);
- pljučnica (okužba pljuč);
- pljučna fibroza (brazgotinjenje in zadebelitve v pljučih s težkim dihanjem);
- zamegljen vid zaradi oteklosti očesne mrežnice (cistoidni makularni edem);
- znižanje natrija, kalija, magnezija in/ali kalcija v krvi (motnje ravnotežja elektrolitov)
- prekatne motnje srčnega ritma ali prekatna tahikardija (ki se kaže z nerednim in/ali hitrim bitjem srca, zelo težkim dihanjem, omotico in/ali omedlevico). Nekateri od teh simptomov so lahko resni. Če se to zgodi, morate nemudoma obvestiti zdravnika;
- reakcije na mestu injiciranja na mestu predhodne reakcije;
- ne-Hodgkinov limfom (rak ki napade imunski sistem) in druge vrste raka se lahko pojavijo pri bolnikih, ki se zdravijo z docetakselom v kombinaciji z nekaterimi drugimi zdravili proti raku.

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, bolnišničnim farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Docetaxel Teva****Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!**

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je označen na škatli in vialah poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Osnovno raztopino je treba uporabiti takoj po pripravi. Vendar je osnovna raztopina dokazano kemijsko in fizikalno stabilna 8 ur, če je shranjena pri temperaturi med 2 in 8°C ali pri sobni temperaturi (do 25°C).

Raztopino za infundiranje je pri sobni temperaturi (do 25°C) treba uporabiti v 4 urah.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje viala koncentrata Docetaxsel Teva**

- Učinkovina je docetaxsel. Ena viala koncentrata Docetaxsel Teva 20 mg/0,72 ml vsebuje 20 mg docetaksela. En ml koncentrata vsebuje 27,73 mg docetaksela.
- Pomožni snovi sta polisorbat 80 in 25,1 % (m/m) brezvodnega etanola (glejte poglavje 2).

### **Kaj vsebuje viala z vehiklom**

Voda za injekcije.

### **Izgled zdravila Docetaxsel Teva in vsebina pakiranja**

Docetaxsel Teva koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, viskozna, rumena do rjavorumena raztopina.

Ena kartonska škatla vsebuje:

- eno 6 ml vialo iz prozornega stekla s pokrovčkom Flip Off, ki vsebuje 0,72 ml koncentrata in
- eno 6 ml vialo iz prozornega stekla s pokrovčkom Flip Off, ki vsebuje 1,28 ml vehikla.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

### **Izdelovalec**

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő,  
Madžarska

Za nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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



**България**

Активис ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 211 880 5000

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 0289 17981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Latvija**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Nederland**

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

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

## **NAVODILA ZA PRIPRAVO KONCENTRATA IN VEHIKLA ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE DOCETAKSEL TEVA 20 mg/0,72 ml**

---

*Pomembno je, da pred pripravo osnovne raztopine zdravila Docetaxsel Teva ali raztopine za infundiranje Docetaxsel Teva v celoti preberete ta navodila.*

### **1. FORMULACIJA**

Docetaxsel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, viskozna, rumena do rjavorumeni raztopina, ki vsebuje 27,73 mg docetaksela/ml v polisorbatu 80. Vehikel za Docetaxsel Teva je voda za injekcije.

### **2. PAKIRANJE**

Docetaxsel Teva je na voljo v vialah z enim odmerkom.

Ena škatla vsebuje eno vialo (20 mg/0,72 ml) zdravila Docetaxsel Teva in eno vialo ustreznega vehikla za Docetaxsel Teva v škatli.

Viale Docetaxsel Teva morajo biti shranjene pri temperaturi do 25°C in zaščitene pred svetlobo. Zdravila Docetaxsel Teva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vialah.

#### **2.1 Viala zdravila Docetaxsel Teva 20 mg/0,72 ml:**

- Viala zdravila Docetaxsel Teva 20 mg/0,72 ml je 6 ml viala iz prozornega stekla z zaporko iz brombutilne gume in pokrovčkom Flip Off.
- Viala zdravila Docetaxsel Teva 20 mg/0,72 ml vsebuje raztopino docetaksela v polisorbatu 80 v koncentraciji 27,73 mg/ml.
- Ena viala vsebuje 20 mg/0,72 ml raztopine docetaksela 27,73 mg/ml v polisorbatu 80 (polnilni volumen: 24,4 mg/0,88 ml). Ta volumen je bil določen med razvojem docetaksela za nadomestitev tekočine, ki se izgubi med pripravo osnovne raztopine zaradi penjenja (glejte poglavje 4), adhezije na stene vial in »mrtvega volumna«. Po razredčenju s celotno vsebino spremljajoče vialo z vehiklom za vialo docetaksela to prepolnjenje zagotavlja, da je mogoče izvleči najmanj 2 ml osnovne raztopine z 10 mg/ml docetaksela, kar ustreza označeni količini 20 mg/0,72 ml na vialo.

#### **2.2 Viala z vehiklom za zdravilo Docetaxsel Teva 20 mg/0,72 ml:**

- Viala z vehiklom zdravila Docetaxsel Teva 20 mg/0,72 ml vialo je 6 ml viala iz prozornega stekla z zaporko iz brombutilne gume in pokrovčkom Flip Off.
- Vehikel za zdravilo Docetaxsel Teva sestavlja voda za injekcije.
- Ena viala z vehiklom vsebuje 1,28 ml voda za injekcije (polnilni volumen: 1,71 ml). Dodatek celotne vsebine vialo z vehiklom vsebini vialo zdravila Docetaxsel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrata za raztopino za infundiranje zagotavlja koncentracijo 10 mg/ml docetaksela v osnovni raztopini.

### **3. PRIPOROČILA ZA VARNO RAVNANJE**

Docetaxel Teva je antineoplastično zdravilo in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med ravnanjem in pripravo raztopin zdravila Docetaxel Teva potrebna previdnost. Priporoča se uporaba zaščitnih rokavic.

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

#### **4. PRIPRAVA ZA INTRAVENSKO UPORABO**

##### **4.1 Priprava osnovne raztopine zdravila Docetaxel Teva (10 mg docetaksela/ml)**

- 4.1.1** Če so vialo shranjene v hladilniku, pustite potrebno število škatel zdravila Docetaxel Teva 5 minut stati na sobni temperaturi (do 25°C).
- 4.1.2** Uporabite injekcijsko brizgo z nameščeno iglo in aseptično izvalcite celotno količino vehikla za Docetaxel Teva iz vialo tako, da vialo delno obrnete.
- 4.1.3** Vbrizgajte celotno vsebino injekcijske brizge v ustrezno vialo zdravila Docetaxel Teva.
- 4.1.4** Odstranite injekcijsko brizgo in iglo ter ročno premešajte tako, da ponavljate obračanje vialo vsaj 45 sekund. Ne stresajte.
- 4.1.5** Viala z osnovno raztopino naj 5 minut stoji na sobni temperaturi (do 25°C). Nato preverite, ali je raztopina homogena in bistra (zaradi polisorbata 80, ki je v pripravku, je penjenje tudi še po 5 minutah normalno).

Osnovna raztopina vsebuje 10 mg docetaksela/ml in jo je treba uporabiti takoj po pripravi. Vendar je osnovna raztopina dokazano kemijsko in fizikalno stabilna 8 ur, če je shranjena pri temperaturi med +2 in +8°C ali pri sobni temperaturi (do 25°C).

##### **4.2 Priprava raztopine za infundiranje**

- 4.2.1** Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, bo morda potrebna več kot ena viala z osnovno raztopino. Glede na odmerek (izražen v mg), ki ga potrebuje bolnik, aseptično izvalcite ustrezno količino osnovne raztopine, ki vsebuje 10 mg docetaksela/ml, iz ustreznega števila vial z osnovno raztopino; uporabite graduirane injekcijske brizge z iglo. Primer: za odmerek 140 mg docetaksela potrebujete 14 ml osnovne raztopine docetaksela.
- 4.2.2** Potrebno količino osnovne raztopine vbrizgajte v 250 ml infuzijsko vrečko (ne iz PVC-ja) ali steklenico, v kateri je 5 % raztopina glukoze ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za infundiranje. Če je potreben odmerek docetaksela večji od 200 mg, uporabite več infuzijskega vehikla, tako da končna koncentracija 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 Docetaxel Teva je treba uporabiti v 4 urah. Aplicirati jo je treba aseptično v enurni infuziji, pri sobni temperaturi (do 25°C) in običajnih svetlobnih pogojih.
- 4.2.5** Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi osnovno raztopino in raztopino za infundiranje Docetaxel Teva pred uporabo pregledati; če vsebuje oborino, jo je treba zavreči.

## **5. ODSTRANJEVANJE**

Vse materiale, uporabljene pri razredčevanju in aplikaciji, je treba odstraniti skladno s standardnimi postopki. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## Navodilo za uporabo

### Docetaksel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje docetaksel

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne informacije!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, bolnišničnim farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, bolnišničnim farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Docetaksel Teva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Docetaksel Teva
3. Kako uporabljati zdravilo Docetaksel Teva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Docetaksel Teva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Docetaksel Teva in za kaj ga uporabljamo**

To zdravilo se imenuje Docetaksel Teva. Učinkovina se imenuje docetaksel. Docetaksel je snov, pridobljena iz iglic tise.

Docetaksel spada v skupino zdravil proti raku, imenovanih taksoidi.

Zdravnik vam je predpisal zdravilo Docetaksel Teva za zdravljenje raka dojke, posebne vrste pljučnega raka (nedrobnocelični pljučni rak), raka prostate, raka želodca ali raka glave in vratu:

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

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Docetaksel Teva**

##### **Zdravila Docetaksel Teva NE smete dobiti:**

- če ste alergični (preobčutljivi) na docetaksel ali katero koli sestavino zdravila Docetaksel Teva (navedeno v poglavju 6).
- če imate premajhno število belih krvnih celic.
- če imate hudo bolezen jeter.

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred vsako uporabo zdravila Docetaksel Teva boste opravili preiskave krvi, da bo zdravnik preveril, ali imate dovolj krvnih celic in zadostno delovanje jeter, da lahko dobite zdravilo Docetaksel Teva. Če imate spremenjeno število belih krvnih celic, se lahko pojavijo povišana telesna temperatura ali okužbe.

Če imate bolečine v trebuhu, občutljiv trebuh, drisko, krvavitev iz danke, kri v blatu ali zvišano telesno temperaturo, morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro. Ti simptomi so lahko prvi znaki resnih toksičnih učinkov na prebavila, ki lahko povzročijo smrt. Zdravnik jih bo obravnaval nemudoma.

Če imate težave z vidom, morate to povedati zdravniku, bolnišničnemu farmacevtu ali medicinski sestri. V primeru težav z vidom, zlasti zamegljenega vida, morate takoj opraviti pregled oči in vida.

Če ste kdaj prej imeli alergijsko reakcijo na zdravljenje s paklitakselom, morate to povedati zdravniku, bolnišničnemu farmacevtu ali medicinski sestri.

Če imate težave s srcem, morate to povedati zdravniku, bolnišničnemu farmacevtu ali medicinski sestri.

Če se pojavijo akutne težave s pljuči ali pride do poslabšanja simptomov (povišana telesna temperatura, težko dihanje ali kašelj), takoj obvestite svojega zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro. Vaš zdravnik se bo morda odločil prekiniti zdravljenje.

En dan pred uporabo zdravila Docetaksel Teva boste dobili premedikacijo, sestavljeno iz peroralnih kortikosteroidov, kot je deksametazon, ki jih boste jemali še dan ali dva po njegovi uporabi. Namen tega je zmanjšanje nekaterih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo po infuziji zdravila Docetaksel Teva, zlasti alergijskih reakcij in zastajanja tekočine (otekanje dlani, stopal, nog ali povečanje telesne mase).

Med zdravljenjem boste morda dobivali zdravila za ohranjanje števila krvnih celic.

Zdravilo Docetaksel Teva vsebuje alkohol. Posvetujte se z zdravnikom, če ste odvisni od alkohola, imate epilepsijo ali okvaro jeter. Glejte tudi poglavje "Zdravilo Docetaksel Teva vsebuje etanol (alkohol)" spodaj.

## **Druga zdravila in zdravilo Docetaksel Teva**

Obvestite svojega zdravnika ali bolnišničnega farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravilo Docetaksel Teva ali drugo zdravilo namreč mogoče ne bo delovalo tako dobro, kot bi bilo pričakovati, in verjetneje je, da se bo pri vas pojavil kakšen neželen učinek.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

## **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Posvetujte se z zdravnikom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Zdravila Docetaksel Teva **NE** smete dobiti, razen če je to nujno potrebno.

Med zdravljenjem s tem zdravilom ne smete zanositi in morate uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije, saj lahko zdravilo Docetaksel Teva škoduje nerojenemu otroku. Če med zdravljenjem zanosite, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

V obdobju zdravljenja z zdravilom Docetaksel Teva ne smete dojeti.

Če ste moški, ki se zdravi z zdravilom Docetaxel Teva je priporočljivo, da ne zaplodite otroka med zdravljenjem in v obdobju 6 mesecev po koncu zdravljenja ter da pred začetkom zdravljenja poiščete nasvet glede ohranitve sperme, ker docetaxel lahko prizadene moško plodnost.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Količina alkohola v tem zdravilu lahko zmanjša vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. To zdravilo vam lahko povzroči neželene učinke, ki lahko poslabšajo sposobnost upravljanja vozil, uporabe orodij ali upravljanja strojev (glejte poglavje 4 Možni neželeni učinki). Če se to zgodi, ne vozite, ne uporabljajte orodij in ne upravljajte strojev, dokler se ne posvetujete z zdravnikom, medicinsko sestro ali bolnišničnim farmacevtom.

### **Zdravilo Docetaxel Teva vsebuje etanol (alkohol)**

Zdravilo vsebuje 25,1 % (m/m) brezvodnega etanola (alkohola), tj. do 723 mg brezvodnega etanola na vialo koncentrata; to ustreza 18,3 ml piva ali 7,6 ml vina.

Škoduje osebam, ki trpijo za alkoholizmom.

Na vsebnost alkohola morajo biti pozorne nosečnice in doječe matere, otroci in skupine z velikim tveganjem, kot so bolniki z jetrnimi obolenji ali epileksijo.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko vpliva na osrednje živčevje (del živčevja, ki obsega možgane in hrbtenjačo).

## **3. Kako uporabljati zdravilo Docetaxel Teva**

Zdravilo Docetaxel Teva vam bo dal pristojni zdravstveni delavec.

### **Običajni odmerek**

Odmerek bo odvisen od vaše telesne mase in vašega splošnega stanja. Zdravnik bo izračunal vašo telesno površino v kvadratnih metrih (m<sup>2</sup>) in določil odmerek, ki ga morate dobiti.

### **Način in pot uporabe**

Zdravilo Docetaxel Teva boste dobili v infuziji v eno od ven (intravenska uporaba). Infundiranje bo trajalo približno eno uro in med tem časom boste v bolnišnici.

### **Pogostost uporabe**

Praviloma morate infuzijo dobivati enkrat na 3 tedne.

Zdravnik bo morda spremenil odmerek in pogostost odmerjanja glede na izvide vaših preiskav krvi, vaše splošno stanje in vaš odziv na zdravilo Docetaxel Teva. Še zlasti morate zdravniku povedati, če dobite drisko, razjede v ustih, občutek otrplosti ali mravljinčenja ali povišano telesno temperaturo. Poleg tega mu morate izročiti izvide preiskav krvi. Te informacije bodo zdravniku pomagale pri odločitvi, ali je treba odmerek zmanjšati. Če imate glede uporabe tega zdravila še kakšna vprašanja, vprašajte zdravnika ali bolnišničnega farmacevta.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila, ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravnik se bo z vami o njih pogovoril in vam pojasnil možna tveganja in koristi vašega zdravljenja.



Pogostnost možnih neželenih učinkov, naštetih spodaj, je definirana s sledečim dogovorom: zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov), pogosti (pojavi se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov), občasni (pojavi se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov), redki (pojavi se pri 1 do 10 bolnikih od 10.000 bolnikov), zelo redki (pojavi se pri 1 do 10 bolnikih od 10.000 bolnikov), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Najpogosteje opisani neželeni učinki na samo zdravilo Docetaksel Teva so: zmanjšanje števila rdečih ali belih krvnih celic, alopecija, slabost, bruhanje, razjede v ustih, driska in utrujenost.

Izrazitost neželenih učinkov na zdravilo Docetaksel Teva se lahko poveča, če se zdravilo daje v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki.

Med infundiranjem v bolnišnici se lahko pojavijo naslednje alergijske reakcije (**pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov**):

- pordelost, kožne reakcije, srbenje;
- tiščanje v prsih, težko dihanje;
- povišana telesna temperatura ali mrzlica;
- bolečine v hrbtu;
- nizek krvni tlak.

Pojavijo se lahko tudi hujše reakcije.

Če ste imeli alergijsko reakcijo na paklitaksel, se vam lahko pojavi tudi alergijska reakcija na docetaksel, ki pa je lahko hujša.

Bolnišnično osebje bo med zdravljenjem natančno spremljalo vaše stanje. Nemudoma jim povejte, če opazite kateregakoli od teh učinkov.

Med infuzijami zdravila Docetaksel Teva se lahko pojavi naslednje in pogostost se lahko razlikuje glede na kombinacijo uporabljenih zdravil:

**Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):**

- okužbe, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), belih krvnih celic (ki so pomembne za premagovanje okužb) in trombocitov;
- povišana telesna temperatura: če se vam to zgodi, morate nemudoma povedati zdravniku;
- alergijske reakcije, ki so opisane zgoraj;
- izguba apetita (anoreksija);
- nespečnost;
- občutek omrtvelosti, mravljinčenje ali bolečine v sklepih ali mišicah;
- glavobol;
- spremenjeno okušanje;
- vnetje oči ali močnejše solzenje;
- otekanje zaradi nepravilne limfne drenaže;
- težko dihanje;
- izcedek iz nosu, vnetje žrela in nosu, kašelj;
- krvavitev iz nosu;
- razjede v ustih;
- draženje želodca, vključno s slabostjo, bruhanjem in drisko, zaprtost;
- bolečine v trebuhu;
- želodčne težave;
- izguba las in dlak: večinoma se obnovi njihova normalna rast. V nekaterih primerih (pogostnost neznana) so opazili trajno izgubo las.
- pordelost in otekanje dlani ali podplato, ki lahko povzroči lupljenje kože (to se lahko pojavi tudi na rokah, obrazu ali telesu);
- sprememba barve nohtov, ki lahko odstopijo;
- bolečine v mišicah, bolečine v hrbtu ali kosteh;
- spremembe ali izostanek menstruacije;

- otekanje dlani, stopal, nog;
- utrujenost ali gripi podobni simptomi;
- povečanje ali zmanjšanje telesne mase.

**Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):**

- oralna kandidoza;
- dehidracija;
- omotica;
- okvara sluha;
- znižanje krvnega tlaka, nereden ali hiter srčni utrip;
- srčno popuščanje;
- vnetje požiralnika;
- suha usta;
- težave ali bolečine pri požiranju;
- krvavitev;
- povišanje ravni jetrnih encimov (zato so potrebne redne preiskave krvi).

**Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):**

- omedlevica;
- kožne reakcije, flebitis (vnetje vene) ali otekanje na mestu injiciranja;
- krvni strdki;
- akutna mieloična levkemija in mielodisplastični sindrom (vrsti krvnega raka) se lahko pojavita pri bolnikih, ki se zdravijo z docetakselom v kombinaciji z nekaterimi drugimi zdravili proti raku.

**Redko (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):**

- vnetje debelega črevesa, tankega črevesa, ki je lahko smrtno (pogostnost ni znana) predrtje črevesa.

**Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):**

- intersticijska bolezen pljuč (vnetje pljuč, ki povzroča kašljanje in težave z dihanjem. Vnetje pljuč se lahko razvije tudi, če se zdravljenje z docetakselom uporablja sočasno z radioterapijo.);
- pljučnica (okužba pljuč);
- pljučna fibroza (brazgotinjenje in zadebelitve v pljučih s težkim dihanjem);
- zamegljen vid zaradi oteklosti očesne mrežnice (cistoidni makularni edem);
- znižanje natrija, kalija, magnezija in/ali kalcija v krvi (motje ravnotežja elektrolitov)
- prekatne motnje srčnega ritma ali prekatna tahikardija (ki se kaže z nerednim in/ali hitrim bitjem srca, zelo težkim dihanjem, omotico in/ali omedlevico). Nekateri od teh simptomov so lahko resni. Če se to zgodi, morate nemudoma obvestiti zdravnika;
- reakcije na mestu injiciranja na mestu predhodne reakcije;
- ne-Hodgkinov limfom (rak ki napade imunski sistem) in druge vrste raka se lahko pojavijo pri bolnikih, ki se zdravijo z docetakselom v kombinaciji z nekaterimi drugimi zdravili proti raku.

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, bolnišničnim farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Docetaksel Teva

### Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je označen na škatli in vialah poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.  
Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Osnovno raztopino je treba uporabiti takoj po pripravi. Vendar je osnovna raztopina dokazano kemijsko in fizikalno stabilna 8 ur, če je shranjena pri temperaturi med 2 in 8°C ali pri sobni temperaturi (do 25°C).

Raztopino za infundiranje je pri sobni temperaturi (do 25°C) treba uporabiti v 4 urah.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje viala koncentrata Docetaksel Teva

- Učinkovina je docetaksel. Ena viala koncentrata Docetaksel Teva 80 mg/2,88 ml vsebuje 80 mg docetaksela. En ml koncentrata vsebuje 27,73 mg docetaksela.
- Pomožni snovi sta polisorbat 80 in 25,1 % (m/m) brezvodnega etanola (glejte poglavje 2).

### Kaj vsebuje viala z vehiklom

Voda za injekcije.

### Izgled zdravila Docetaksel Teva in vsebina pakiranja

Docetaksel Teva koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, viskozna, rumena do rjavorumena raztopina.

Ena kartonska škatla vsebuje:

- eno 15 ml vialo iz prozornega stekla s pokrovčkom Flip Off, ki vsebuje 2,88 ml koncentrata in
- eno 15 ml vialo iz prozornega stekla s pokrovčkom Flip Off, ki vsebuje 5,12 ml vehikla.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

### Izdelovalec

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82

H-2100 Gödöllő,  
Madžarska

Za nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Активис ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 211 880 5000

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Nederland**

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

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 0289 17981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

## **NAVODILA ZA PRIPRAVO KONCENTRATA IN VEHIKLA ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE DOCETAKSEL TEVA 80 mg/2,88 ml**

---

*Pomembno je, da pred pripravo osnovne raztopine zdravila Docetaxsel Teva ali raztopine za infundiranje Docetaxsel Teva v celoti preberete ta navodila.*

### **1. FORMULACIJA**

Docetaxsel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, viskozna, rumena do rjavorumena raztopina, ki vsebuje 27,73 mg docetaksela/ml v polisorbatu 80. Vehikel za Docetaxsel Teva je voda za injekcije.

### **2. PAKIRANJE**

Docetaxsel Teva je na voljo v vialah z enim odmerkom.

Ena škatla vsebuje eno vialo (80 mg/2,88 ml) zdravila Docetaxsel Teva in eno vialo ustreznega vehikla za Docetaxsel Teva v škatli.

Viale Docetaxsel Teva morajo biti shranjene pri temperaturi do 25°C in zaščitene pred svetlobo. Zdravila Docetaxsel Teva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vialah.

#### **2.1 Viala zdravila Docetaxsel Teva 80 mg/2,88 ml:**

- Viala zdravila Docetaxsel Teva 80 mg/2,88 ml je 15 ml viala iz prozornega stekla z zaporko iz brombutilne gume in pokrovčkom Flip Off.
- Viala zdravila Docetaxsel Teva 80 mg/2,88 ml vsebuje raztopino docetaksela v polisorbatu 80 s koncentracijo 27,73 mg/ml.

Ena viala vsebuje 80 mg/2,88 ml raztopine docetaksela 27,73 mg/ml v polisorbatu 80 (polnilni volumen: 94,4 mg/3,40 ml). Ta volumen je bil določen med razvojem docetaksela za nadomestitev tekočine, ki se izgubi med pripravo osnovne raztopine zaradi penjenja (glejte poglavje 4), adhezije na stene vial in »mrtvega volumna«. Po razredčenju s celotno vsebino spremljajoče vialo z vehiklom za vialo docetaksela to prepolnjenje zagotavlja, da je mogoče izvleči najmanj 8 ml osnovne raztopine z 10 mg/ml docetaksela, kar ustreza označeni količini 80 mg/2,88 ml na vialo.

#### **2.2 Viala z vehiklom zdravila Docetaxsel Teva 80 mg/2,88 ml:**

- Viala z vehiklom zdravila Docetaxsel Teva 80 mg/2,88 ml vialo je 15 ml viala iz prozornega stekla z zaporko iz brombutilne gume in pokrovčkom Flip Off.
- Vehikel za zdravilo Docetaxsel Teva sestavlja voda za injekcije.

Ena viala z vehiklom vsebuje 5,12 ml vode za injekcije (polnilni volumen: 6,29 ml). Dodatek celotne vsebine vialo z vehiklom vsebini vialo z 80 mg zdravila Docetaxsel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrata za raztopino za infundiranje zagotavlja koncentracijo 10 mg/ml docetaksela v osnovni raztopini.

### **3. PRIPOROČILA ZA VARNO RAVNANJE**

Docetaxsel Teva je antineoplastično zdravilo in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med ravnanjem in pripravo raztopin zdravila Docetaxsel Teva potrebna previdnost. Priporoča se uporaba zaščitnih rokavic.

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

#### **4. PRIPRAVA ZA INTRAVENSKO UPORABO**

##### **4.1 Priprava osnovne raztopine zdravila Docetaxsel Teva (10 mg docetaksela/ml)**

**4.1.1** Če so vialo shranjene v hladilniku, pustite potrebno število škatel zdravila Docetaxsel Teva 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 Docetaxsel Teva iz vialo tako, da vialo delno obrnete.

**4.1.3** Vbrizgajte celotno vsebino injekcijske brizge v ustrezno vialo zdravila Docetaxsel Teva.

**4.1.4** Odstranite injekcijsko brizgo in iglo ter ročno premešajte tako, da ponavljate obračanje vialo vsaj 45 sekund. Ne stresajte.

**4.1.5** Viala z osnovno raztopino naj 5 minut stoji na sobni temperaturi (do 25°C). Nato preverite, ali je raztopina homogena in bistra (zaradi polisorbata 80, ki je v pripravku, je penjenje tudi še po 5 minutah normalno).

Osnovna raztopina vsebuje 10 mg docetaksela/ml in jo je treba uporabiti takoj po pripravi. Vendar je osnovna raztopina dokazano kemijsko in fizikalno stabilna 8 ur, če je shranjena pri temperaturi med +2 in +8°C ali pri sobni temperaturi (do 25°C).

##### **4.2 Priprava raztopine za infundiranje**

**4.2.1** Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, bo morda potrebna več kot ena viala z osnovno raztopino. Glede na odmerek (izražen v mg), ki ga potrebuje bolnik, aseptično izvlecite ustrezno količino osnovne raztopine, ki vsebuje 10 mg docetaksela/ml, iz ustreznega števila vial z osnovno raztopino; uporabite graduirane injekcijske brizge z iglo. Primer: za odmerek 140 mg docetaksela potrebujete 14 ml osnovne raztopine docetaksela.

**4.2.2** Potrebno količino osnovne raztopine vbrizgajte v 250 ml infuzijsko vrečko (ne iz PVC-ja) ali steklenico, v kateri je 5 % raztopina glukoze ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za infundiranje. Če je potreben odmerek docetaksela večji od 200 mg, uporabite več infuzijskega vehikla, tako da končna koncentracija 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 Docetaxsel Teva je treba uporabiti v 4 urah. Aplicirati jo je treba aseptično v enurni infuziji, pri sobni temperaturi (do 25°C) in običajnih svetlobnih pogojih.

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

## **5. ODSTRANJEVANJE**

Vse materiale, uporabljene pri razredčevanju in aplikaciji, je treba odstraniti skladno s standardnimi postopki. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.