

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

## 1. IME ZDRAVILA

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela v obliki trihidrata.

Ena viala z 1 ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Vsaka viala koncentrata vsebuje 0,5 ml brezvodnega etanola (395 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Koncentrat je, bledorumena do rjavkastorumena raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Rak dojke

Zdravilo Docetaxel Zentiva je v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom indiciran za adjuvantno zdravljenje bolnic z:

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

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

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

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

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

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

## Nedrobnocelični pljučni rak

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

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

## Rak prostate

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

## Adenokarcinom želodca

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

## Rak glave in vratu

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

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

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

### Odmerjanje

Pri zdravljenju raka dojke, nedrobnoceličnega pljučnega raka, raka želodca ter raka glave in vratu lahko kot premedikacijo dajemo peroralne kortikosteroide, kot je deksametazon 16 mg na dan (npr. 8 mg dvakrat dnevno) v trajanju treh dni, in sicer 1 dan pred aplikacijo docetaksela, razen v primeru kontraindikacij (prosimo, glejte poglavje 4.4).

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

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

Docetaxel apliciramo v enourni infuziji vsake tri tedne.

### Rak dojke

Pri dopolnilnem zdravljenju operabilnega raka dojke s pozitivnimi bezgavkami in negativnimi bezgavkami je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup>, apliciran eno uro po doksorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> in ciklofosfamidu 500 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne po 6 ciklusov (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 mg/m<sup>2</sup>. Kot zdravljenje prvega izbora se docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> daje v kombinaciji z doksorubicinom (50 mg/m<sup>2</sup>).

Za kombinacijo s trastuzumabom je priporočeni odmerek docetaksela 100 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne, s

tedensko aplikacijo trastuzumaba. V ključni študiji so s prvo infuzijo docetaksela začeli dan po prvem odmerku trastuzumaba. Nadaljnji odmerki docetaksela so bili aplicirani nemudoma po zaključku infuzije trastuzumaba, če so bolniki predhodni odmerek trastuzumaba dobro prenašali. Za odmerjanje in dajanje trastuzumaba prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila trastuzumaba.

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

#### Nedrobnocelični pljučni rak

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

#### Rak prostate

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

#### Adenokarcinom želodca

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

#### Rak glave in vratu

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

- **Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)**

Za induksijsko 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 obliki enourne infuzije, ki ji sledi cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$ , infundiran 1 uro dolgo prvega dne, temu pa sledi 5-fluorouracil v obliki neprekinjene infuzije v odmerku  $750 \text{ mg/m}^2$  na dan pet dni. Ta terapevtska shema se uporablja vsake 3 tedne za 4 cikle. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti radioterapijo.

- **Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)**

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

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

#### Prilaganje odmerka med zdravljenjem

##### Splošno

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

Pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z docetakselom doživeli febrilno nevtropenijo, zmanjšanje števila nevtrofilcev na  $< 500 \text{ celic/mm}^3$  za več kot en teden, hude ali kumulativne kožne reakcije ali hudo periferno nevropatijo, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s  $100 \text{ mg/m}^2$  na  $75 \text{ mg/m}^2$  oz. s  $75$  na  $60 \text{ mg/m}^2$ . Če bolnik tudi pri odmerku  $60 \text{ mg/m}^2$  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. Bolnikom, ki se jim pojavi febrilna nevtropenija in/ali nevtropenična okužba, je treba odmerek docetaksela v vseh nadaljnjih ciklih zmanjšati na  $60 \text{ mg/m}^2$  (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Bolnicam, pri katerih se razvije stomatitis 3. ali 4. stopnje, moramo odmerek zmanjšati na  $60 \text{ mg/m}^2$ .

#### V kombinaciji s cisplatinom

Bolnikom, ki uvodoma dobijo docetaksel v odmerku  $75 \text{ mg/m}^2$  v kombinaciji s cisplatinom in imajo v predhodnem ciklusu zdravljenja najmanjše število trombocitov  $< 25.000 \text{ celic/mm}^3$ , bolnikom, ki doživijo febrilno nevtropenijo, in bolnikom z resnimi nehematološkimi toksičnimi učinki je treba odmerek docetaksela v naslednjih ciklih zmanjšati na  $65 \text{ mg/m}^2$ . Za prilagoditve odmerjanja cisplatina glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

#### V kombinaciji s kapecitabinom

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

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

#### V kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom

Če se kljub uporabi G-CSF pojavi febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali nevtropenična okužba, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s  $75$  na  $60 \text{ mg/m}^2$ . Če se pojavijo nadaljnje epizode zapletene nevtropenije, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s  $60$  na  $45 \text{ mg/m}^2$ . V primeru trombocitopenije 4. stopnje je treba odmerek docetaksela zmanjšati s  $75$  na  $60 \text{ mg/m}^2$ . Bolniki ne smejo znova dobiti ciklusa docetaksela, dokler se število nevtrofilcev ne poveča na  $> 1.500 \text{ celic/mm}^3$  in število trombocitov na  $> 100.000 \text{ celic/mm}^3$ . Če ti toksični učinki trajajo, zdravljenje prekinite (glejte poglavje 4.4).

Priporočene prilagoditve odmerka v primeru toksičnih učinkov na prebavilih pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Docetaxel Zentiva v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (5-FU):

<b>Toksičen 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/mukoziti s 3. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %. Drugi pojav: med vsemi naslednjimi cikli opustite le 5-FU. Tretji pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.
Stomatitis/mukoziti s 4. stopnje	Prvi pojav: med vsemi naslednjimi cikli opustite le 5-FU. Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.

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

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

#### Posebne skupine bolnikov:

##### Bolniki z okvaro jeter

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

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

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

##### Pediatrična populacija

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

Zdravilo Docetaxel Zentiva 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.

##### Starejši bolniki

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

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

##### Način uporabe

Za navodila glede priprave in dajanja zdravila glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Bolniki z izhodišnim številom nevtrofilcev < 1.500 celic/mm<sup>3</sup>.

Bolniki s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

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

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

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

##### Hematologija

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

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

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

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

#### 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. pordevanja ali lokalnih kožnih reakcij, zdravljenja ni treba prekiniti. V primeru hudih reakcij, npr. hude hipotenzije, bronhospazma ali generaliziranega izpuščaja oz. eritema, pa je treba zdravljenje z docetakselom takoj prekiniti in uporabiti ustrezno terapijo. Bolniki, ki so doživeli hudo preobčutljivostno reakcijo, ne smejo več dobiti docetaksela. 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 udih (dlaneh in podplatih) so opazali lokalni kožni eritem z edemi in poznejšo deskvamacijo. Opisani so hudi simptomi, npr. izpuščaji s poznejšo deskvamacijo, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje z docetakselom prekiniti ali opustiti (glejte poglavje 4.2).

#### Zastajanje tekočine

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

#### Bolezni dihal

Opisani so bili akutni respiracijski distress sindrom (dihalna stiska), 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, zdravljenih s 100 mg docetaksela/m<sup>2</sup> v monoterapiji, ki imajo serumski transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno ULN in hkrati zvišano serumsko alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ULN, obstaja večja nevarnost hudih neželenih učinkov, kot so smrti zaradi zastrupitve, vključno s sepsa in gastrointestinalno krvavitvijo, ki sta lahko usodni, febrilne nevtropenije, okužb, trombocitopenije, stomatitisa in astenije. 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 ciklusom zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

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

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

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

#### Bolniki z okvaro ledvic

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

#### Živčevje

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

#### Kardiotoksičnost

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

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

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 morata tako moški kot ženska in moški vsaj še 6 mesecev po koncu zdravljenja 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 adjuvantne terapije raka dojke

### Komplicirana nevtropenija

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

### Gastrointestinalne reakcije

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

### Kongestivno srčno popuščanje (KSP)

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

### Starejši bolniki

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

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

Med 300 bolniki (221 bolnikov v III. fazi študije in 79 bolnikov v II. fazi študije), ki so jih zdravili z docetakselom v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom v študiji raka želodca, je bilo 74 bolnikov starih 65 let ali več, 4 pa so bili stari 75 let ali več. Incidenca resnih neželenih učinkov je

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

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

#### Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje 50 vol % brezvodnega etanola (alkohol), kar ustreza 359 mg brezvodnega etanola na vialo; kar ustreza 10 ml piva ali 4 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 P450-3A ali se z njim presnavljajo (in ga tako lahko kompetitivno inhibirajo), 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, itrakonazola, 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 je v veliki meri ( $> 95\%$ ) vezan na beljakovine. Možna medsebojna delovanja docetaksela s sočasno uporabljanimi zdravili *in vivo* sicer niso bila formalno raziskana, a medsebojno delovanje z učinkovinami, močno vezanimi na beljakovine – npr. eritromicinom, difenhidraminom, propranololom, propafenonom, fenitoinom, salicilati, sulfametoksazolom in natrijevim valproatom – *in vitro* ni vplivalo na vezavo docetaksela na beljakovine. Tudi deksametazon ni vplival na vezavo docetaksela na beljakovine. Docetaksel ni vplival na vezavo digitoksina.

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

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

##### 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. Pri nosečnicah uporabljeni docetaksel lahko škoduje plodu, tako kot druga citotoksična zdravila. Zato se docetaksela med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če ni drugače predpisano.

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

### Dojenje

Docetaxel 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.

### Kontracepcija pri moških in ženskah

Med zdravljenjem se mora uporabljati učinkovita metodo kontracepcije.

### Plodnost

V predkliničnih študijah so opazili genotoksične učinke docetaksela in lahko prizadene moško plodnost (glejte poglavje 5.3).

Zato je priporočljivo, da moški, ki se zdravijo z docetakselom, ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in v obdobju šestih mesecev po koncu zdravljenja ter da pred začetkom zdravljenja poiščejo nasvet glede ohranitve sperme.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Količina alkohola v tem zdravilu in neželeni učinki zdravila lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (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

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

- 1312 bolnikov, ki so v monoterapiji prejeli 100 mg/m<sup>2</sup> zdravila docetaksel, 121 pa jih je prejelo 75 mg/m<sup>2</sup>.
- 258 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom.
- 406 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom.
- 92 bolnikov, ki so prejemale docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom.
- 255 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom.
- 332 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni učinki).
- 1276 bolnikov (744 v TAX 316 in 532 GEICAM 9805), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni učinki).
- 300 bolnikov z adenokarcinomom želodca (221 bolnikov v III. fazi študije in 79 bolnikov v II. fazi študije), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).
- 174 in 251 bolnikov z rakom glave in vratu, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).

Neželeni učinki so bili opisani po merilih NCI Common Toxicity Criteria (3. stopnja = S3, 3.–4. stopnja = S3/4, 4. stopnja = S4) in z izrazi COSTART in MedDRA. Opredelitev pogostnosti je: zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redko ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Najpogosteje opisani neželeni učinki na sam docetaksel so: nevtropenija (ki je bila reverzibilna in ni bila kumulativna; srednji čas do najmanjšega števila je bil 7 dni, srednje trajanje hude nevtropenije ( $< 500$  celic/mm<sup>3</sup>) pa 7 dni), anemija, alopecija, navzea, bruhanje, stomatitis, driska in astenija. Izrazitost neželenih učinkov docetaksel se lahko poveča, če se zdravilo daje v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki.

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

Pri kombinaciji s kapecitabinom so predstavljeni najpogostejši z zdravljenjem povezani neželeni učinki ( $\geq 5$  %), o katerih so poročali v študiji III. faze pri bolnicah z rakom dojke z neuspelim zdravljenjem z antraciklini (prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina).

Z docetakselom so pogosto opazili naslednje neželene učinke:

#### Bolezni imunskega sistema

Preobčutljivostne reakcije so se praviloma pojavile v nekaj minutah po začetku infundiranja docetakselu in so bile ponavadi blage do zmerne. Najpogosteje opisani simptomi so zardevanje, izpuščaj s srbenjem ali brez njega, tiščanje v prsih, bolečine v hrbtu, dispneja in zvišanje telesne temperature ali mrzlica. Za hude reakcije so bili značilni hipotenzija in/ali bronhospazem ali generaliziran izpuščaj/eritem (glejte poglavje 4.4).

#### Bolezni živčevja

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

#### Bolezni kože in podkožja

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

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Reakcije na mestu infundiranja so bile praviloma blage; obsegale so hiperpigmentacijo, vnetje, pordelost ali suhost kože, flebitis ali ekstravazacijo oz. otekanje vene. Zastajanje tekočine je vključevalo pojave, kot so periferni edemi, redkeje plevralni izliv, perikardialni izliv, ascites in povečanje telesne mase. Periferni edemi se ponavadi začnejo na nogah in lahko postanejo generalizirani; telesna masa se lahko poveča za 3 kg ali več. Zastajanje tekočine je kumulativno po incidenci in izrazitosti (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaxel Zentiva 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	okužba (S3/4: 5,7%; vključno s sepso in pljučnico, s smrtnim izidom v 1,7%)	okužba povezana z nevtropenijo S4 (S3/4: 4,6%)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 76,4%), anemija (S3/4: 8,9%), febrilna nevtropenija	trombocitopenija (S4: 0,2%)	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 5,3%)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 4,1%), periferna motorična nevropatija (S3/4: 4%), dizgeevzija (huda: 0,07%)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,7%)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija, krvavitev	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja (huda: 2,7 %)		
Bolezni prebavil	stomatitis (S3/4: 5,3 %), driska (S3/4: 4 %), navzea (S3/4: 4 %), bruhanje (S3/4: 3 %)	zaprte (hudo: 0,2 %), bolečine v trebuhu (hude: 1 %), gastrointestinalna krvavitev (huda: 0,3 %)	vnetje požiralnika (hud: 0,4 %)
Bolezni kože in podkožja	alopecija, kožna reakcija (S3/4: 5,9 %), spremembe nohtov (hude: 2,6 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda: 1,4 %)	artralgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zastajanje tekočine (hudo: 6,5 %), astenija (huda: 11,2 %), bolečine	reakcija na mestu infundiranja, nekardialne bolečine v prsih (hude: 0,4 %)	
Preiskave		S3/4 zvišanje bilirubina v krvi (< 5%), S3/4 zvišanje alkalne fosfataze v krvi (< 4%), S3/4 zvišanje AST (< 3%), S3/4 zvišanje ALT (< 2 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaxel Zentiva 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 monoterapijo 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:*

Mediani kumulativni odmerek do prekinitve zdravljenja je bil več kot 1.000 mg/m<sup>2</sup> in mediani čas do izginotja zastoja tekočine 16,4 tedna (razpon od 0 do 42 tednov). Zmeren oz. hud zastoj se kasneje pojavi pri bolnikih, ki dobijo premedikacijo (mediani kumulativni odmerek: 818,9 mg/m<sup>2</sup>), kot pri tistih, ki je ne (mediani kumulativni odmerek: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); vendar je pri nekaterih bolnikih opisan med zgodnjimi cikli zdravljenja.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaxel Zentiva 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 (S3/4: 5 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 54,2 %), anemija (S3/4: 10,8 %), trombocitopenija (S4: 1,7 %)	febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (nobene hude)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,8 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 2,5 %)
Srčne bolezni		aritmija (nobene hude)
Žilne bolezni		hipotenzija
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 3,3%); stomatitis (S3/4: 1,7%); bruhanje (S3/4: 0,8%); driska (S3/4: 1,7%)	zaprtost
Bolezni kože in podkožja	alopecija, kožna reakcija (S3/4: 0,8 %)	spremembe nohtov (hude: 0,8 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda: 12,4 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,8 %), bolečine	
Preiskave		S3/4 zvišanje bilirubina v krvi (< 2%)

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

<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 (S3/4: 7,8 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 91,7 %), anemija (S3/4: 9,4 %), febrilna nevtropenija, trombocitopenija (S4: 0,8 %)		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S3/4: 1,2 %)	
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 0,4 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Srčne bolezni		srčno popuščanje, aritmija (nobene hude)	
Žilne bolezni			hipotenzija
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 5 %), stomatitis (S3/4: 7,8 %), driska (S3/4: 6,2 %), bruhanje (S3/4: 5 %), zaprtje		
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (hude: 0,4 %), kožna reakcija (nobene hude)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda: 8,1 %), zastajanje tekočine (hudo: 1,2 %), bolečine	reakcija na mestu infundiranja	
Preiskave		zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (< 2,5 %), zvečanje zvečanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 2,5 %)	zvečanje AST S3/4 (< 1%), zvečanje ALT S3/4 (< 1%)

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

<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 (S3/4: 5,7 %)		

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 51,5 %), anemija (S3/4: 6,9 %), trombocitopenija (S4: 0,5 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 2,5 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 3,7 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija (S3/4: 0,7 %)	
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 9,6 %), bruhanje (S3/4: 7,6 %), driska (S3/4: 6,4 %), stomatitis (S3/4: 2 %)	zaprtje	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (hude: 0,7 %), kožna reakcija (S3/4: 0,2 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda: 0,5 %)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda: 9,9 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,7 %), zvišana telesna temperatura (S3/4: 1,2 %)	reakcija na mestu infundiranja, bolečine	
Preiskave		zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (2,1 %), zvečanje ALT S3/4 (< 1,3 %)	zvečanje AST S3/4 (0,5 %), zvečanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 0,3 %)

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

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 32 %), febrilna nevtropenija (vključuje nevtropenijo, povezano z zvišano telesno temperaturo in uporabo antibiotika) ali nevtropenična sepsa	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Psihiatrične motnje	nespečnost	
Bolezni živčevja	parestezije, glavobol, disgevizija,	

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
	hipestezija	
Očesne bolezni	močnejše solzenje, konjunktivitis	
Srčne bolezni		srčno popuščanje
Žilne bolezni	limfedem	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa, faringo-laringealna bolečina, nazofaringitis, dispneja, kašelj, rinoreja	
Bolezni prebavil	navzea, driska, bruhanje, zaprtje, stomatitis, dispepsija, bolečine v trebuhu	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, eritem, izpuščaj, spremembe nohtov	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgiya, bolečine v udih, bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, periferni edemi, pireksija, utrujenost, vnetje sluznice, bolečine, gripi podobna bolezen, bolečine v prsih, mrzlica	letargija
Preiskave	povečanje telesne mase	

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Zelo pogosti: Hematoloških toksičnih učinkov je bilo več pri bolnikih, ki so dobivali trastuzumab in docetaksel kot pri tistih, ki so dobivali samo docetaksel (32 % nevtropenije stopnje 3/4 v primerjavi z 22 % po merilih NCI-CTC). Zavedati se je treba, da je to verjetno podcenjen delež, kajti znano je, da docetaksel sam v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup> povzroči nevtropenijo pri 97 % bolnikov, 76 % stopnje 4, na podlagi najnižjega števila celic v krvi. Pri bolnikih, zdravljenih s Herceptinom in docetakselom, je bila večja tudi incidenca febrilne nevtropenije/nevtropenične sepse (23 % v primerjavi s 17 % pri bolnikih, ki so dobivali samo docetaksel).

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 %.

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

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni		oralna kandidoza (S3/4: < 1 %)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 63 %), anemija (S3/4: 10 %)	trombocitopenija (S3/4: 3 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 1 %), zmanjšan apetit	dehidracija (S3/4: 2 %),
Bolezni živčevja	disgevizija (S3/4: < 1 %), parestezije (S3/4: < 1 %)	omotica, glavobol (S3/4: < 1 %),

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
		periferna nevropatija
Očesne bolezni	močnejše solzenje	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	faringo-laringealna bolečina (S3/4: 2 %)	dispneja (S3/4: 1 %), kašelj (S3/4: < 1 %), epistaksa (S3/4: < 1 %)
Bolezni prebavil	stomatitis (S3/4: 18 %), driska (S3/4: 14 %), navzea (S3/4: 6 %), bruhanje (S3/4: 4 %), zaprtje (S3/4: 1 %), bolečine v trebuhu (S3/4: 2 %), dispepsija	bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta
Bolezni kože in podkožja	roka/noga sindrom (S3/4: 24 %), alopecija (S3/4: 6 %), spremembe nohtov (S3/4: 2 %)	dermatitis, eritematozen izpuščaj (S3/4: < 1 %), obarvanje nohtov, oniholiza (S3/4: 1 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (S3/4: 2 %), artralgija (S3/4: 1 %)	bolečine v udih (S3/4: < 1 %), bolečine v hrbtu (S3/4: 1 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (S3/4: 3 %), pireksija (S3/4: 1 %), utrujenost/šibkost (S3/4: 5 %), periferni edemi (S3/4: 1 %)	letargija, bolečine
Preiskave		zmanjšanje telesne mase, zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (9 %)

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

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki ≥ 1 do
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 3,3 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 32 %), anemija (S3/4: 4,9 %)	trombocitopenija, (S3/4: 0,6 %), febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S3/4: 0,6 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3/4: 1,2 %), disgevizija (S3/4: 0 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 0 %)
Očesne bolezni		močnejše solzenje (S3/4: 0,6 %)
Srčne bolezni		zmanjšanje funkcije levega srčnega prekata (S3/4: 0,3 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		epistaksa (S3/4: 0 %), dispneja (S3/4: 0,6 %), kašelj (S3/4: 0 %)
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 2,4 %), driska (S3/4: 1,2 %), stomatitis/faringitis (S3/4: 0,9 %), bruhanje (S3/4: 1,2 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (nobenih hudih)	eksfoliacijski izpuščaj (S3/4: 0,3 %)

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki ≥ 1 do
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgijska (S3/4: 0,3 %), mialgijska (S3/4: 0,3 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost (S3/4: 3,9 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,6 %)	

Tabelarni prikaz neželenih učinkov adjuvantnega zdravljenja z zdravilom Docetaxel Zentiva 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) – kumulativni podatki.

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

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
vezivnega tkiva			
Motnje reprodukcije in dojk	amenoreja (S3/4: NA)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (S3/4: 10,0 %), zvišana telesna temperatura (S3/4: NA), periferni edemi (S3/4: 0,2 %)		
Preiskave		povečanje (S3/4 0 %) ali zmanjšanje telesne mase (S3/4: 0,2 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov adjuvantnega zdravljenja z zdravilom Docetaxel Zentiva 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 opazili 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 opazili 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 v kraku s TAC in 17 bolnicam 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 opazili 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)</b>

		n (%)
Nevtropenija (4. stopnje)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilna nevtropenija	28 (25,2)	23 (5,5)
Nevtropenična okužba	14 (12,6)	21 (5,0)
Nevtropenična okužba (3.-4. stopnja)	2 (1,8)	5 (1,2)

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

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	nevtropenična okužba; okužba (S3/4: 11,7 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (S3/4: 20,9 %), nevtropenija (S3/4: 83,2 %), trombocitopenija (S3/4: 8,8 %), febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 1,7)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 11,7 %)	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3/4: 8,7 %)	omotica (S3/4: 2,3 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 1,3 %)
Očesne bolezni		močnejše solzenje (S3/4: 0 %)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		okvara sluha (S3/4: 0 %)
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 1,0 %)
Bolezni prebavil	driska (S3/4: 19,7 %), navzea (S3/4: 16 %), stomatitis (S3/4: 23,7 %), bruhanje (S3/4: 14,3 %)	zaprtje (S3/4: 1,0 %), bolečine v prebavilih (S3/4: 1,0 %), ezofagitis/disfagija/odinofagija (S3/4: 0,7 %)
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: 4,0 %)	pruritični izpuščaj (S3/4: 0,7 %), spremembe nohtov (S3/4: 0,7 %), ekfoliacija kože (S3/4: 0 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 19,0 %), zvišana telesna temperatura (S3/4: 2,3 %), zastajanje tekočine (hudo/smrtno nevarno: 1 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Zentiva 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 % ciklusov). Febrilna nevtropenija se je pojavila pri 12,1 % bolnikov, ki so dobivali profilakso z G-CSF, in pri 15,6 % tistih, ki je niso, nevtropenična okužba pa se je pojavila pri 3,4 % ki

so dobivali profilakso z G-CSF, in pri 12,9 % tistih, ki je niso (glejte poglavje 4.2).

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

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4:6,3 %), nevtropenična okužba		
Benigne in maligne neoplazme ( vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4:76,3 %); anemija (S3/4: 9,2), trombocitopenija (S3/4:5,2 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (nobene hude)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4:0,6 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija/parozmija, periferna senzorična nevropatija (S3/4:0,6 %):	vrtočlavlava	
Očesne bolezni		zvečano solzenje; konjunktivitis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		okvara sluha	
Srčne bolezni		miokardna ishemija (S3/4: 1,7 %)	aritmija (S3/4: 0,6 %)
Žilne bolezni		bolezen ven (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 0,6 %), stomatitis (S3/4: 4,0 %), driska (S3/4: 2,9 %), bruhanje (S3/4: 0,6 %)	zaprtje; ezofagitis/disfagija/odinofagija (S3/4:0,6 %); bolečine v trebuhu; dispepsija; krvavitev v prebavilih (S3/4:0,6 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: 10,9 %)	srbeč izpuščaj; suha koža; luščenje kože (S3/4:0,6 %)	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S3/4:0,6 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Letargija (G3/4: 3,4 %) pireksija (S3/4:0,6 %); retenca tekočine; edem		
Preiskave		povečanje telesne mase	

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)

<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 (S3/4: 3,6 %)	nevtropenična okužba	
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (S3/4: 1,2 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 83,5 %), anemija (S3/4: 12,4 %), trombocitopenija (S3/4: 4,0 %), febrilna nevtropenija		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 12,0 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija/parozmija (S3/4: 0,4 %), periferna senzorična nevropatija (S3/4: 1,2 %)	omotica (S3/4: 2,0 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Očesne bolezni		močnejše solzenje	konjunktivitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	okvara sluha (S3/4: 1,2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 2,0 %)	shemija miokarda
Žilne bolezni			bolezen ven
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 13,9 %), stomatitis (S3/4: 20,7 %), bruhanje (S3/4: 8,4 %), driska (S3/4: 6,8 %), ezofagitis/disfagija/odinofagija (S3/4: 12,0 %), zaprtje (S3/4: 0,4 %)	dispepsija (S3/4: 0,8 %), bolečine v prebavilih (S3/4: 1,2 %), gastrointestinalna krvavitev (S3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: 4,0 %), pruritičen izpuščaj	suha koža, luščenje	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S3/4: 0,4 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 4,0 %), pireksija (S3/4: 3,6 %), zastajanje tekočine (S3/4: 1,2 %), edemi (S3/4: 1,2 %)		
Preiskave	zmanjšanje telesne mase		povečanje telesne mase

## Izkušnje v obdobju trženja

### *Benigne in maligne neoplazme (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 multiorgansko odpovedjo.

### *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 opazili redke primere konvulzij ali prehodne izgube zavesti. Te reakcije se včasih pojavijo med infundiranjem zdravila.

### *Očesne bolezni*

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

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

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

### *Srčne bolezni*

Poročali so o redkih primerih miokardnega infarkta.

Pri bolnicah, 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 (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 sočasno dobivali radioterapijo, so bili opisani redki primeri radiacijskega pnevmonitisa.

### *Bolezni prebavil*

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

Opisani so redki primeri dehidracije zaradi dogodkov, povezanih s prebavili, vključno z enterokolitisom in gastrointestinalno perforacijo. Opisani so redki primeri ileusa in zapore črevesa.

### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

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

boleznijo jeter.

#### *Bolezni kože in podkožja*

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

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

Zastoja 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. Uporabiti je treba še druge ustrezne simptomatske ukrepe, kot je potrebno.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina:taksani, oznaka ATC: L01CD02

#### Mehanizem delovanja

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

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

celično delovanje.

### Farmakodinamični učinki

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

### Klinična učinkovitost in varnost

#### Rak dojke

*Zdravilo Docetaxel Zentiva v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom: adjuvantno zdravljenje*

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

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

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. Dokazano je bilo, da je preživetje brez bolezni v kraku TAC značilno daljše kot v kraku FAC. Pogostost recidiva pri 10 letih je bila zmanjšana pri bolnicah, ki so prejemale TAC, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale FAC (39 % proti 45 %) t.j. zmanjšanje absolutnega tveganja za 6 % ( $p = 0,0043$ ). Tudi celotno preživetje pri 10 letih je bilo značilno povečano pri TAC v primerjavi z 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 prognostičnih dejavnikih:

podskupina bolnic	število bolnic	preživetje brez bolezni			celotno preživetje		
		razmerje tveganj*	95 % IZ	p =	razmerje tveganj*	95 % IZ	p =
št. pozitivnih bezgavk celotno	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 tveganj manj kot 1 pomeni, da je TAC povezan z daljšim preživetjem brez bolezni in daljšim celotnim preživetjem kot FAC.

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

Podatki multicentričnega, odprtega randomiziranega preskušanja podpirajo uporabo zdravila Docetaxel Zentiva za adjuvantno zdravljenje bolnic z operabilnim rakom dojke z negativnimi bezgavkami, primernih za prejemanje kemoterapije. 1060 bolnic je bilo naključno razporejenih na prejemanje zdravila Docetaxel Zentiva 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 prejemanje 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 ciklusov. Zdravilo Docetaxel Zentiva je bilo uporabljeno v 1-urni infuziji, vsa druga zdravila pa intravensko 1. dan na tri tedne. Primarna profilaktična uporaba G-CSF je postala v kraku TAC obvezna po randomizaciji 230 bolnic. Incidenca nevtropenije, febrilne nevtropenije in nevtropeničnih okužb 4. stopnje se je zmanjšala pri bolnicah, ki so prejemale primarno profilakso z G-CSF (glejte poglavje 4.8). V obeh krakih so bolnice s tumorji, ki so imeli pozitivne ER in/ali PgR, po zadnjem ciklusu kemoterapije do 5 let prejemale tamoksifen 20 mg enkrat na dan. Adjuvantna radioterapija je bila uporabljenav skladu z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah. Dobilo jo je 57,3% bolnic, ki so prejemale TAC, in 51,2% bolnic, ki so prejemale FAC.

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 (mediani 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 bolezni (DFS – Disease-free-survival) je bilo primarni, celokupno preživetje (OS-Overall survival) pa sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti.

Po mediano 77 mesecih spremljanja je bilo dokazano, da je preživetje brez bolezni 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 bolezni niso bili statistično značilni, a so kljub temu kazali pozitiven trend v korist TAC.

Po mediano 77 mesecih 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 bolezn	
		Razmerje ogroženosti*	95 % IZ
<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 bolezn kot kombinacija FAC.

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

	TAC	FAC	Razmerje ogroženosti (TAC/FAC)	
Podskupine	(n = 539)	(n = 521)	(95 % IZ)	vrednost p
Izpolnjena relativna indikacija za kemoterapijo <sup>a</sup>				
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 = docetaksel, doksorubicin in ciklofosamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin in ciklofosamid

IZ = interval zaupanja, ER = estrogenski receptor  
PR = progesteronski receptor  
<sup>a</sup> negativno ER/PR ali 3. stopnja ali velikost tumorja > 5 cm

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

#### *Zdravilo Docetaxel Zentiva v monoterapiji*

Z docetakselom sta bili v priporočenem odmerku in shemi 100 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne opravljene dve randomizirani primerjalni študiji III. faze, ki sta vključevali bolnice z metastatskim rakom dojke, in sicer 326 bolnic po neuspešnem alkilirajočem in 392 po neuspešnem antraciklinskem zdravljenju.

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

Pri bolnicah po neuspelem antraciklinskem zdravljenju so docetaksel 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). Docetaksel je zvečal delež odziva (33 % v prim. z 12 %,  $p < 0,0001$ ), podaljšal čas do napredovanja (19 tednov v prim. z 11 tedni,  $p = 0,0004$ ) in podaljšal celotno preživetje (11 mesecev v prim. z 9 meseci,  $p = 0,01$ ).

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

Narejena je bila odprta multicentrična randomizirana študija III. faze za primerjavo monoterapije docetaksela in paklitaksela pri zdravljenju napredovelega raka na dojki pri bolnicah, katerih predhodno zdravljenje je moralo vključevati nek antraciklin. Skupaj 449 bolnic je bilo randomiziranih bodisi na monoterapijo z docetakselom 100 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni infuziji bodisi na paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> v 3-urni infuziji. Obe shemi so aplicirali enkrat na 3 tedne.

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

Med monoterapijo z docetakselom so zabeležili več neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje (55,4 %) kot med terapijo s paklitakselom (23,0 %).

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

Opravljena je bila ena velika randomizirana študija III. faze, ki je vključevala 429 predhodno nezdravljenih bolnic z metastatsko boleznijo; v njej so kombinacijo doksorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) in docetaksela (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 1. dan vsakega 3. tedna.

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

V tej študijso bili v kraku AT pogostejši kot v kraku AC: huda nevtropenija (90 % v prim. z 68,6 %), febrilna nevtropenija (33,3 % v prim. z 10 %), okužbe (8 % v prim. z 2,4 %), driska (7,5 % v prim. z 1,4 %), astenija (8,5 % v prim. z 2,4 %) in bolečine (2,8 % v prim. z 0 %). Po drugi strani je bila huda

anemija pogostejša v kraku AC kot v kraku AT (15,8 % v prim. z 8,5 %); pogostejši so bili tudi hudi kardiotoksični učinki: kongestivno srčno popuščanje (3,8 % v prim. z 2,8 %), absolutno zmanjšanje LVEF  $\geq 20$  % (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 1 bolnici v kraku AT (kongestivno srčno popuščanje) in 4 bolnicah v kraku AC (pri 1 zaradi septičnega šoka, pri 3 zaradi kongestivnega srčnega popuščanja). V obeh krakih je bila kakovost življenja, ocenjena z vprašalnikom EORTC, med zdravljenjem in poznejšim sledenjem primerljiva in stabilna.

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

Docetaksel so v kombinaciji s trastuzumabom raziskali za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, ki so imele na tumorju hiperekspresijo HER2 in prej še niso dobivale kemoterapije za metastatsko bolezen. Stošestinosdeset (186) bolnic je bilo randomiziranih na prejemanje docetaksela (100 mg/m<sup>2</sup>) s trastuzumabom ali brez njega; 60 % bolnic je prej dobilo adjuvantno kemoterapijo na osnovi antraciklinov. Kombinacija docetaksela in trastuzumaba je bila pri bolnicah učinkovita ne glede na to, ali so prej dobile adjuvantne antracikline ali ne. Glavni test za ugotavljanje HER2-pozitivnosti v tej ključni študiji je bila imunohistokemija (IHK). Manjši del bolnic so testirali z uporabo fluorescenčne hibridizacije *in situ* (FISH). V tej študiji je imelo 87 % bolnic bolezen, ki je bila IHK 3+, 95 % vključenih bolnic pa je imelo bolezen, ki je bila IHK 3+ in/ali FISH-pozitivna. Rezultate o učinkovitosti povzema naslednja tabela:

parameter	Docetaksel in trastuzumab <sup>1</sup> n = 92	Docetaksel <sup>1</sup> n = 94
delež odziva (95 % IZ)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
mediano trajanje odziva (meseči) (95 % IZ)	11,4 (9,2–15,0)	5,1 (4,4–6,2)
mediani ČDN (meseči) (95 % IZ)	10,6 (7,6–12,9)	5,7 (5,0–6,5)
mediano preživetje (meseči) (95 % IZ)	30,5 <sup>2</sup> (26,8–no)	22,1 <sup>2</sup> (17,6–28,9)

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

<sup>1</sup> celotna množica za analizo (z-namenom-zdravljenja)

<sup>2</sup> ocenjeno mediano preživetje

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

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

#### *Nedrobnocelični pljučni rak*

##### *Bolniki, predhodno zdravljeni s kemoterapijo z radioterapijo ali brez nje*

V študiji III. faze pri predhodno zdravljenih bolnikih sta bila čas do napredovanja (12,3 tedna v prim. s

7 tedni) in celotno preživetje z docetakselom v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> značilno daljša kot z najboljšo podporno oskrbo. Tudi enoletni delež preživetja je bil z docetakselom značilno daljši (40 %) kot z najboljšo podporno oskrbo (16 %). Bolniki, zdravljeni z docetakselom v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>, so rabili manj morfinskih analgetikov (p < 0,01), nemorfinskih analgetikov (p < 0,01), drugih z boleznijo povezanih zdravil (p = 0,06) in radioterapije (p < 0,01) kot tisti, ki so bili deležni najboljše podporne oskrbe.

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

#### *Zdravilo Docetaxel Zentiva v kombinaciji s platinskimi zdravili pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo*

V študiji III. faze so 1.218 bolnikov z neresektabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v stadiju IIIB ali IV, ki so imeli zmogljivost po Karnofskem 70 % ali več in za to bolezen predhodno niso dobivali kemoterapije, randomizirali v tri skupine. Prva je na 3 tedne dobivala docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni infuziji, ki ji je takoj sledil cisplatin (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> v 30–60 minutah. Druga je na 3 tedne (TCis) dobivala docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni infuziji v kombinaciji s karboplatinom (AUC 6 mg/ml.min) v 30–60 minutah, tretja pa na 4 tedne (VCis) vinorelbin (V) 25 mg/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>.

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

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

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

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

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

#### Rak prostate

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

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> vsake 3 tedne, 10 ciklov.

- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> aplicirano tedensko prvih 5 tednov 6 tedenskega cikla, ki se ponovi v 5-ih ciklih.
- Mitoksantron 12 mg/m<sup>2</sup> vsake 3 tedne, 10 ciklov.

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

Pri bolnikih, ki so prejeli docetaxel vsake tri tedne so prikazali značilno daljše skupno preživetje v primerjavi s tistimi, ki so bili zdravljeni z mitoksantronom. Povečanje v preživetju opazovano pri roki tedenskega docetaksela ni bilo statistično značilno v primerjavi z mitoksantronomo kontrolno roko zdravljenja. Končna učinkovitost rok z docetaxel v primerjavi s kontrolno roko je povzeta v spodnji tabeli:

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

<sup>†</sup>Stratificiran log-rang test

\*Prag statistične značilnosti = 0,0175

\*\*PSA: prostatični specifični antigen

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

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

### Adenokarcinom želodca

Opravljen je bila multicentrična, odprta, randomizirana študija za oceno varnosti in učinkovitosti docetaksela pri zdravljenju bolnikov z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom na gastroezofagealnem prehodu, ki za metastatsko bolezen še niso prejeli kemoterapije. Skupaj je bilo zdravljenih 445 bolnikov z oceno zmogljivosti po Karnofskem > 70; prejeli so bodisi docetaxel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) v kombinaciji s cisplatinom (C) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) in 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m<sup>2</sup> na dan, 5 dni), bodisi cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> 1. 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 mediano število ciklov na bolnika 6 (razpon: od 1 do 16), v kraku s CF pa 4 (razpon: od 1 do 12). Glavno merilo učinkovitosti je bil čas do napredovanja (ČDN). V kraku s TCF se je tveganje za napredovanje zmanjšalo za 32,1 %, ČDN pa je bil ob tem značilno daljši (p = 0,0004). V kraku s TCF je bilo značilno daljše (p = 0,0201) tudi celotno preživetje, tveganje umrljivosti pa se je zmanjšalo za 22,7 %. Rezultate učinkovitosti povzema spodnja tabela:

Učinkovitost docetaksela pri zdravljenju bolnikov z adenokarcinomom želodca

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

\**nestratificirani log-rang test*

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

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

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

### Rak glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX323)

Varnost in učinkovitost docetaksela za indukcijsko zdravljenje bolnikov s skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenjevali v multicentrični odprti randomizirani študiji III. faze (TAX323). V tej študiji so 358 bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti po WHO 0 ali 1 randomizirali v enega od dveh terapevtskih krakov. Bolniki v kraku z docetakselom so prejeli docetaksel (T) 75 mg/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> na dan v obliki neprekinjene infuzije 5 dni. To shemo so uporabljali 4 cikle vsake 3 tedne, če so po 2 ciklih opazili vsaj majhen odziv ( $\geq 25$  % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije (z najkrajšim presledkom 4 tedne in najdaljšim presledkom 7 tednov) so bolniki, ki jim bolezen ni napredovala, 7 tednov dobivali radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (TPF/RT). Bolniki v primerjalnem kraku so dobili cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup>, ki mu je sledil 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> na dan 5 dni. To terapevtsko shemo so uporabljali vsake tri tedne za 4 cikle, če so po 2 ciklih opazili vsaj manjši odziv ( $\geq 25$  % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije, z minimalnim intervalom 4 tednov in maksimalnim intervalom 7 tednov, so bolniki, katerih bolezen ni napredovala, 7 tednov prejeli radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (PF/RT). Lokoregionalno terapijo z obsevanjem so aplicirali bodisi s konvecionalno frakcijo (1,8 Gy – 2,0 Gy enkrat na dan, 5 dni na teden v celotnem odmerku 66 do 70 Gy), ali s pospešenimi/ hiperfrakcioniranimi shemami obsevalnega zdravljenja (dvakrat na dan, z minimalnim intervalom med frakcijama 6 ur, 5 dni na teden). Za pospešene sheme so priporočili celotni odmerek 70 Gy, za hiperfrakcionirne sheme pa 74 Gy. Kirurška resekcija je bila dovoljena po kemoterapiji, pred radioterapijo ali po njej. Bolniki na kraku TPF so prejeli antibiotično profilakso s ciprofloksacinom v odmerku 500 mg peroralno

dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dne vsakega cikla, ali enakovredno profilakso. Primarni končni cilji v tej študiji, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), je bilo signifikantno daljše na kraku TPF kot na kraku PF,  $p = 0,0042$  (mediano PFS: 11,4 proti 8,3 meseca), celotni mediani čas spremljanja pa je bil 33,7 meseca. Tudi mediano celotno preživetje (OS) je bilo signifikantno daljše na kraku TPF kot na kraku PF (mediano OS: 18,6 proti 14,5 mesecev) z 28 % zmanjšanjem tveganja smrti,  $p = 0,0128$ . Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v spodnji tabeli:

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

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

\*\*Logrank test

\*\*\*Hi - kvadrat test

*Parametri kvalitete življenja*

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

*Parametri klinične koristnosti*

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

Mediani čas do prvega poslabšanja stanja zmogljivosti po WHO je bil signifikantno daljši v kraku 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 docetakselna za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenili v randomizirani multicentrični odprti študiji III. faze (TAX324). V tej študiji so 501 bolnika z lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po WHO randomizirali v enega od dveh krakov. Študijska populacija je obsegala bolnike s tehnično neresektibilno boleznijo, bolnike z majhno verjetnostjo kirurške ozdravitve in bolnike, ki so stremeli k ohranitvi organov. Vrednotenje učinkovitosti in varnosti je obravnavalo izključno točko preživetja, uspeha ohranitve organov ni obravnavalo. Bolniki v kraku z docetakselom so dobili docetaksel (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  v intravenski infuziji 1. dan, ki mu je sledil cisplatin (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila (F)  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$  od 1. do 4. dneva. Cikluse so ponavljali 3 cikluse vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili kemoradioterapijo (KRT) po protokolu (TPF/KRT). Bolniki v primerjalnem kraku so dobivali cisplatin (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji 1. dan in nato stalno intravensko infuzijo 5-fluorouracila (F)  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$  od 1. do 5. dneva. Cikluse so ponavljali 3 cikluse vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili KRT po protokolu (PF/KRT).

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

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

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

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

\*Nekorigirani log-rang test

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

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

NP – ni podatka

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Docetaxel Zentiva 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**

### Absorbcija

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  $\mu$ g/ml, ustrezna AUC pa 4,6 h. $\mu$ g/ml. Povprečni celotni telesni očistek je bil 21 l/h/m<sup>2</sup>, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa 113 l. Interindividualno variiranje celotnega telesnega očistka je bilo približno 50 %. Docetaksel je v več kot 95 % vezan na plazemske beljakovine.

## Izločanje

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

## 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 jetrne funkcije ( $\text{ALT}, \text{AST} \geq 1,5$ -kratna ULN hkrati z alkalno fosfatazo  $\geq 2,5$ -kratno ULN), 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 podatkov ni.

## Kombinirano zdravljenje

### *Doksorubicin*

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

### *Kapecitabin*

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

### *Cisplatin*

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

### *Prednison in deksametazon*

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

### *Prednison*

Opaziti ni bilo nobenih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogeni potencial docetaksela ni raziskan.

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

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

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

polisorbat 80  
brezvodni etanol  
citronska kislina

### 6.2 Inkompatibilnosti

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

### 6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

2 leti

Viala po odprtju

Viala je namenjena za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

Potem, ko je zdravilo dodano v infuzijsko vrečko

Z mikrobiološkega stališča mora biti rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih in je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika.

Ko je zdravilo enkrat dodano v infuzijsko vrečko, je raztopina docetaksela stabilna 6 ur pri temperaturi do 25°C. Porabiti jo je potrebno v 6 urah (to vključuje tudi 1 uro infundiranja bolniku).

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 48 ur pri temperaturi 2 do 8°C, če je bila raztopina pripravljena v vrečki, ki ne vsebuje PVC.

Raztopina docetaksela je prenasočena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanje raztopljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta obojnine in vsebina

7 ml viala iz prozornega stekla tipa I z zeleno aluminijasto zaporko in zeleno dvižno zaporko z 1 ml koncentrata.

Vsaka škatla vsebuje eno vialo.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

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

Docetaxel Zentiva je antineoplastično zdravilo in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med rokovanjem in pripravo raztopin zdravila Docetaxel Zentiva potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic.

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

### Priprava za intravensko aplikacijo

#### Priprava raztopine za infundiranje

**NE UPORABLJAJTE drugih zdravil z docetakselom, ki vsebujejo 2 viali (koncentrat in vehikel) z zdravilom (Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo 1 vialo).**

**Zdravilo Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje NE POTREBUJE predhodnega redčenja z vehiklom in je pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

Viala je namenjena za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj.

Če so viala shranjene v hladilniku, pustite potrebno število škatel koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila Docetaxel Zentiva pred uporabo 5 minut stati na temperaturi do 25°C. Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, je lahko potrebna več kot ena viala koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila Docetaxel Zentiva. S kalibrirano brizgo, opremljeno z iglo 21G, aseptično odvzemite potrebno količino koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila Docetaxel Zentiva.

#### **V Docetaxel 20 mg/1 ml vialah je koncentracija docetaksela 20 mg/ml.**

Potrebno količino koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila Docetaxel Zentiva je treba vbrizgati preko ene injekcije (en odmerek) v 250-ml infuzijsko vrečko ali steklenico, ki vsebuje 5 % raztopino glukoze ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje.

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

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

Raztopino za infundiranje v infuzijski vrečki je treba uporabiti v 6 urah na temperaturi do 25°C, to vključuje tudi 1 uro infundiranja bolniku.

Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi raztopino za infundiranje zdravila Docetaxel Zentiva pred uporabo pregledati; če vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10, Češka

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/07/384/003

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

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom: 20 April 2007

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 20 April 2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

## 1. IME ZDRAVILA

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela v obliki trihidrata.

Ena viala s 4 ml koncentrata vsebuje 80 mg docetaksela.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Vsaka viala koncentrata vsebuje 2 ml brezvodnega etanola (1,58 g).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Koncentratje bledorumena do rjavkastorumena raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Rak dojke

Zdravilo Docetaxel Zentiva je v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom indiciran za adjuvantno zdravljenje bolnic z:

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

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

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

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

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

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

#### Nedrobnocelični pljučni rak

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

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

#### Rak prostate

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

#### Adenokarcinom želodca

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

#### Rak glave in vratu

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

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

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

#### Odmerjanje

Pri zdravljenju raka dojke, nedrobnoceličnega pljučnega raka, raka želodca ter raka glave in vratu lahko kot premedikacijo dajemo peroralne kortikosteroide, kot je deksametazon 16 mg na dan (npr. 8 mg dvakrat dnevno) v trajanju treh dni, in sicer 1 dan pred aplikacijo docetaksela, razen v primeru kontraindikacij (prosimo, glejte poglavje 4.4).

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

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

Docetaksel apliciramo v enourni infuziji vsake tri tedne.

#### Rak dojke

Pri dopolnilnem zdravljenju operabilnega raka dojke s pozitivnimi bezgavkami in negativnimi bezgavkami je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup>, apliciran eno uro po doksorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> in ciklofosfamidu 500 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne v 6 ciklikih (TAC režim) (glejte tudi Prilagajanje odmerka med zdravljenjem).

Za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke je priporočeni odmerek docetaksela v monoterapiji 100 mg/m<sup>2</sup>. Kot zdravljenje prvega izbora se docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> daje v kombinaciji z doksorubicinom (50 mg/m<sup>2</sup>).

Za kombinacijo s trastuzumabom je priporočeni odmerek docetaksela 100 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne, s tedensko aplikacijo trastuzumaba. V študiji osrednjega pomena so s prvo infuzijo docetaksela začeli dan po prvem odmerku trastuzumaba. Nadaljnji odmerki docetaksela so bili aplicirani nemudoma po

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

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

#### Nedrobnocelični pljučni rak

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

#### Rak prostate

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

#### Adenokarcinom želodca

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

#### Rak glave in vratu

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

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX323)

Za induksijsko 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 obliki enourne infuzije, ki ji sledi cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$ , infundiran 1 uro dolgo, prvega dne, temu pa sledi 5-fluorouracil v obliki neprekinjene infuzije v odmerku  $750 \text{ mg/m}^2$  na dan pet dni. Ta terapevtska shema se uporablja vsake 3 tedne za 4 cikle. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti radioterapijo. Za zmanjšanje nevarnosti hematološke toksičnosti se lahko uporablja profilaktično G-CSF.

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)

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

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

#### Prilaganje odmerka med zdravljenjem

##### Splošno

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

Pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z docetakselom doživeli febrilno nevtropenijo, zmanjšanje števila nevtrofilcev na  $< 500 \text{ celic/mm}^3$  za več kot en teden, hude ali kumulativne kožne reakcije ali hudo periferno nevropatijo, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s  $100 \text{ mg/m}^2$  na  $75 \text{ mg/m}^2$  oz. s  $75$  na  $60 \text{ mg/m}^2$ . Če bolnik tudi pri odmerku  $60 \text{ mg/m}^2$  še doživlja te reakcije, je treba zdravljenje prekiniti.

#### Adjuvantna terapija raka dojke

Pri bolnicah, ki prejemajo adjuvantno zdravljenje raka dojke z docetakselom, doksorubicinom in ciklofosamidom (TAC), pride v poštev profilaksa z G-CSF. Bolnikom, ki se jim pojavi febrilna nevtropenija in/ali nevtropenična okužba, je treba odmerek docetaksela v vseh nadaljnjih ciklikih zmanjšati na  $60 \text{ mg/m}^2$  (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Bolnicam, pri katerih se razvije stomatitis 3. ali 4. stopnje, moramo odmerek zmanjšati na  $60 \text{ mg/m}^2$ .

#### V kombinaciji s cisplatinom

Bolnikom, ki uvodoma dobijo docetaksel v odmerku  $75 \text{ mg/m}^2$  v kombinaciji s cisplatinom in imajo v predhodnem ciklusu zdravljenja najmanjše število trombocitov  $< 25.000 \text{ celic/mm}^3$ , bolnikom, ki doživijo febrilno nevtropenijo, in bolnikom z resnimi nehematološkimi toksičnimi učinki je treba odmerek docetaksela v naslednjih ciklikih zmanjšati na  $65 \text{ mg/m}^2$ . Za prilagoditve odmerjanja cisplatina glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

#### V kombinaciji s kapecitabinom

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

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

#### V kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom

Če se kljub uporabi G-CSF pojavi febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali nevtropenična okužba, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s  $75$  na  $60 \text{ mg/m}^2$ . Če se pojavijo nadaljnje epizode zapletene nevtropenije, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s  $60$  na  $45 \text{ mg/m}^2$ . V primeru trombocitopenije 4. stopnje je treba odmerek docetaksela zmanjšati s  $75$  na  $60 \text{ mg/m}^2$ . Bolniki ne smejo znova dobiti ciklusov docetaksela, dokler se število nevtrofilcev ne poveča na  $> 1.500 \text{ celic/mm}^3$  in število trombocitov na  $> 100.000 \text{ celic/mm}^3$ . Če ti toksični učinki trajajo, zdravljenje prekinite (glejte poglavje 4.4).

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

<b>Toksičen 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/mukoziti s 3. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %. Drugi pojav: med vsemi naslednjimi cikliki opustite le 5-FU. Tretji pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.
Stomatitis/mukoziti s 4. stopnje	Prvi pojav: med vsemi naslednjimi cikliki opustite le 5-FU. Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.

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

V ključnih študijah SCCHN pri bolnikih, pri katerih se je pojavila komplicirana 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 mg/m<sup>2</sup> je priporočljivi odmerek docetaksela za bolnike, ki imajo transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno zgornjo mejo normalnega območja (ULN) in alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ULN, 75 mg/m<sup>2</sup> (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih, ki imajo serumski bilirubin > ULN in/ali ALT in AST > 3,5-kratno ULN ter hkrati alkalno fosfatazo > 6-kratno ULN, ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka; pri teh bolnikih se docetaksela ne sme uporabljati, če ni strogo indiciran.

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

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

#### Pediatrična populacija

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

Zdravilo Docetaxel Zentiva 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.

#### Starejši bolniki

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

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

#### Način uporabe

Za navodila glede priprave in dajanja zdravila glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Bolnikov z izhodiščnim številom nevtrofilcev < 1.500 celic/mm<sup>3</sup>.

Bolniki s hudo okvaro jeter, (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

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

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

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

#### Hematologija

Najpogostejši neželeni učinek docetaksela je nevtropenija. Najmanjše število nevtrofilcev so

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

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

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

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

#### 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. pordevanja ali lokalnih kožnih reakcij, zdravljenja ni treba prekiniti. V primeru hudih reakcij, npr. hude hipotenzije, bronhospazma ali generaliziranega izpuščaja oz. eritema, pa je treba zdravljenje z docetakselom takoj prekiniti in uporabiti ustrezno terapijo. Bolniki, ki so doživeli hudo preobčutljivostno reakcijo, ne smejo več dobiti docetaksela. 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 udih (dlaneh in podplatih) so opazali lokalni kožni eritem z edemi in poznejšo deskvamacijo. Opisani so hudi simptomi, npr. izpuščaji s poznejšo deskvamacijo, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje z docetakselom prekiniti ali opustiti (glejte poglavje 4.2).

#### Zastajanje tekočine

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

#### Bolezni dihal

Opisani so bili akutni respiracijski distress sindrom (dihalna stiska), 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, zdravljenih s 100 mg docetaksela/m<sup>2</sup> v monoterapiji, ki imajo serumski transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno ULN in hkrati zvišano serumsko alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ULN, obstaja večja nevarnost hudih neželenih učinkov, kot so smrti zaradi zastrupitve, vključno s sepsa in gastrointestinalno krvavitvijo, ki sta lahko usodni, febrilne nevtropenije, okužb, trombocitopenije, stomatitisa in astenije. 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 ciklusom zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

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

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

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

#### Bolniki z okvaro ledvic

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

#### Živčevje

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

#### Kardiotoksičnost

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

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

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 morata tako moški kot ženska in moški vsaj še 6 mesecev po koncu zdravljenja uporabljati kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.6).

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

## Dodatna opozorila pri uporabi adjuvantne terapije raka dojke

### Komplicirana nevtropenija

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

### Gastrointestinalne reakcije

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

### Kongestivno srčno popuščanje (KSP)

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

### Starejši bolniki

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

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

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

letargije, stomatitisa in nevtropenične okužbe – je bila pri bolnikih, starih 65 let ali več,  $\geq 10\%$  večja kot pri mlajših bolnikih.

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

#### Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje 50 vol % brezvodnega etanola (alkohola), kar ustreza 1,58 g brezvodnega etanola na vialo; kar ustreza 40 ml piva ali 17 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 P450-3A ali se z njim presnavljajo (in ga tako lahko kompetitivno inhibirajo), 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 je v veliki meri ( $> 95\%$ ) vezan na beljakovine. Možna medsebojna delovanja docetaksela s sočasno uporabljanimi zdravili *in vivo* sicer niso formalno raziskana, a medsebojno delovanje z zdravili, močno vezanimi na beljakovine – npr. eritromicinom, difenhidraminom, propranololom, propafenonom, fenitoinom, salicilati, sulfametoksazolom in natrijevim valproatom – *in vitro* ni vplivalo na vezavo docetaksela na beljakovine. Poleg tega deksametazon ni vplival na vezavo docetaksela na beljakovine. Docetaksel ni vplival na vezavo digitoksina.

Sočasna uporaba docetaksela, doksorubicina in ciklofosfamida ni vplivala na njihovo farmakokinetiko. Maloštevilni podatki iz ene same nekontrolirane študije so nakazovali medsebojno delovanje med docetakselom in karboplatinom. V kombinaciji z docetakselom je bil očistek karboplatina približno 50 % večji kot med monoterapijo s karboplatinom.

### **4.6 Plodnost, Nosečnost in dojenje**

#### 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. Pri nosečnicah uporabljeni docetaksel lahko škoduje plodu, tako kot druga citotoksična zdravila. Zato se docetaksela med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če ni drugače predpisano.

Ženskam v rodni dobi, ki dobivajo docetaksel, je treba odsvetovati nosečnost; če zanosijo, morajo o

tem takoj obvestiti lečečega zdravnika.

### Dojenje

Docetaxel 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.

### Kontracepcija pri moških in ženskah

Med zdravljenjem se mora uporabljati učinkovita metoda kontracepcije.

### Plodnost

V predkliničnih študijah so opazili genotoksične učinke docetaksela in lahko prizadene moško plodnost (glejte poglavje 5.3). Zato je priporočljivo, da moški, ki se zdravijo z docetakselom, ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in v obdobju šestih mesecev po koncu zdravljenja ter da pred začetkom zdravljenja poiščejo nasvet glede ohranitve sperme.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Količina alkohola v tem zdravilu in neželeni učinki zdravila lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (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

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

- 1312 bolnikov, ki so v monoterapiji prejeli 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxela, 121 pa jih je prejelo 75 mg/m<sup>2</sup>.
- 258 bolnikov, ki so prejeli docetaxel v kombinaciji z doksorubicinom.
- 406 bolnikov, ki so prejeli docetaxel v kombinaciji s cisplatinom.
- 92 bolnikov, ki so prejemale docetaxel v kombinaciji s trastuzumabom.
- 255 bolnikov, ki so prejeli docetaxel v kombinaciji s kapecitabinom.
- 332 bolnikov, ki so prejeli docetaxel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni učinki).
- 1276 bolnikov (744 v TAX 316 in 532 GEICAM 9805), ki so prejeli docetaxel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni učinki).
- 300 bolnikov z adenokarcinomom želodca (221 bolnikov v III. fazi študije in 79 bolnikov v II. fazi študije), ki so prejeli docetaxel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).
- 174 in 251 bolnikov z rakom glave in vratu, ki so prejeli docetaxel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).

Neželeni učinki so bili opisani po merilih NCI *Common Toxicity Criteria* (3. stopnja = S3, 3.–4. stopnja = S3/4, 4. stopnja = S4) z izrazi COSTART in MedDRA. Opredelitev pogostnosti je: zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redko ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Najpogosteje opisani neželeni učinki na sam docetaksel so: nevtropenija (ki je bila reverzibilna in ni bila kumulativna; srednji čas do najmanjšega števila je bil 7 dni, srednje trajanje hude nevtropenije ( $< 500$  celic/mm<sup>3</sup>) pa 7 dni), anemija, alopecija, navzea, bruhanje, stomatitis, driska in astenija. Izrazitost neželenih učinkov docetaksela se lahko poveča, če se zdravilo daje v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki.

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

Pri kombinaciji s kapecitabinom so predstavljeni najpogostejši z zdravljenjem povezani neželeni učinki ( $\geq 5$  %), o katerih so poročali v študiji III. faze pri bolnicah z rakom dojke z neuspešnim zdravljenjem z antraciklini (prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina).

Z docetakselom so pogosto opazili naslednje neželene učinke:

#### Bolezni imunskega sistema

Preobčutljivostne reakcije so se praviloma pojavile v nekaj minutah po začetku infundiranja docetaksela in so bile ponavadi blage do zmerne. Najpogosteje opisani simptomi so zardevanje, izpuščaj s srbenjem ali brez njega, tiščanje v prsih, bolečine v hrbtu, dispneja ter zvišanje telesne temperature ali mrzlica. Za hude reakcije so bili značilni hipotenzija in/ali bronhospazem ali generaliziran izpuščaj/eritem (glejte poglavje 4.4).

#### Bolezni živčevja

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

#### Bolezni kože in podkožja

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

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Reakcije na mestu infundiranja so bile praviloma blage; obsegale so hiperpigmentacijo, vnetje, pordelost ali suhost kože, flebitis ali ekstravazacijo oz. otekanje vene. Zastajanje tekočine je vključevalo pojave, kot so periferni edemi, redkeje plevralni izliv, perikardialni izliv, ascites in povečanje telesne mase. Periferni edemi se ponavadi začnejo na nogah in lahko postanejo generalizirani; telesna masa se lahko poveča za 3 kg ali več. Zastajanje tekočine je kumulativno po incidenci in izrazitosti (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaxel Zentiva 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 (S3/4: 5,7 %; vključno s sepsa in pljučnico, s smrtnim izidom v 1,7 %)	okužba, povezana z nevtropenijo S4 (S3/4: 4,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 76,4 %), anemija (S3/4: 8,9 %), febrilna nevtropenija	trombocitopenija (S4: 0,2 %)	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 5,3 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 4,1 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 4 %), disgevizija (huda: 0,07 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija, krvavitev	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja (huda 2,7 %)		
Bolezni prebavil	stomatitis (S3/4: 5,3 %), driska (S3/4: 4 %), navzea (S3/4: 4 %), bruhanje (S3/4: 3 %)	zaprtje (hudo: 0,2 %), bolečine v trebuhu (hude: 1 %), gastrointestinalna krvavitev (huda: 0,3 %)	vnetje požiralnika (hud: 0,4%)
Bolezni kože in podkožja	alopecija, kožna reakcija (S3/4: 5,9 %), spremembe nohtov (hude: 2,6 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda: 1,4 %)	artralgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zastajanje tekočine (hudo: 6,5 %), astenija (huda: 11,2 %), bolečine	reakcija na mestu infundiranja, nekardialne bolečine v prsih (hude: 0,4 %)	
Preiskave		zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (< 5 %), zvečanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 4 %), zvečanje AST S3/4 (< 3 %), zvečanje ALT S3/4	

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
		(< 2 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaxel Zentiva 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 monoterapijo 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*

Mediani kumulativni odmerek do prekinitve zdravljenja je bil več kot 1.000 mg/m<sup>2</sup> in mediani čas do izginotja zastoja tekočine 16,4 tedna (razpon od 0 do 42 tednov). Zmeren oz. hud zastoj se kasneje pojavi pri bolnikih, ki dobijo premedikacijo (mediani kumulativni odmerek: 818,9 mg/m<sup>2</sup>), kot pri tistih, ki je ne (mediani kumulativni odmerek: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); vendar je pri nekaterih bolnikih opisan med zgodnjimi cikli zdravljenja.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaxel Zentiva 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	okužba (S3/4: 5 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 54,2 %), anemija (S3/4: 10,8 %), trombocitopenija (S4: 1,7 %)	febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (nobene hude)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,8 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 2,5 %)
Srčne bolezni		aritmija (nobene hude)
Žilne bolezni		hipotenzija
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 3,3 %), stomatitis (S3/4: 1,7 %), bruhanje (S3/4: 0,8 %), driska (S3/4: 1,7 %)	zaprtost
Bolezni kože in podkožja	alopecija, kožna reakcija (S3/4: 0,8 %)	spremembe nohtov (hude 0,8 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda: 12,4 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,8 %), bolečine	
Preiskave		zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (< 2 %)

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

<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 (S3/4: 7,8 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 91,7 %), anemija (S3/4: 9,4 %), febrilna nevtropenija, trombocitopenija (S4: 0,8 %)		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S3/4: 1,2 %)	
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 0,4 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Srčne bolezni		srčno popuščanje, aritmija (nobene hude)	
Žilne bolezni			hipotenzija
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 5 %), stomatitis (S3/4: 7,8 %), driska (S3/4: 6,2 %), bruhanje (S3/4: 5 %), zaprtje		
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (hude: 0,4 %), kožna reakcija (nobene hude)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda: 8,1 %), zastajanje tekočine (hudo: 1,2 %), bolečine	reakcija na mestu infundiranja	
Preiskave		zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (< 2,5 %), zvečanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 2,5 %)	zvečanje AST S3/4 (< 1 %), zvečanje ALT S3/4 (< 1 %)

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

<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 (S3/4: 5,7 %)		

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 51,5 %), anemija (S3/4: 6,9 %), trombocitopenija (S4: 0,5 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 2,5 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 3,7 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija (S3/4: 0,7 %)	
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 9,6 %), bruhanje (S3/4: 7,6 %), driska (S3/4: 6,4 %), stomatitis (S3/4: 2 %)	zaprtje	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (hude: 0,7 %), kožna reakcija (S3/4: 0,2 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda: 0,5 %)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda: 9,9 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,7 %), zvišana telesna temperatura (S3/4: 1,2 %)	reakcija na mestu infundiranja, bolečine	
Preiskave		zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (2,1 %), zvečanje ALT S3/4 (1,3 %)	zvečanje AST S3/4 (0,5 %), zvečanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (0,3 %)

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

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 32 %), febrilna nevtropenija (vključuje nevtropenijo, povezano z zvišano telesno temperaturo in uporabo antibiotika) ali nevtropenična sepsa	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Psihiatrične motnje	nespečnost	
Bolezni živčevja	parestezije, glavobol, disgevizija,	

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
	hipestezija	
Očesne bolezni	močnejše solzenje, konjunktivitis	
Srčne bolezni		srčno popuščanje
Žilne bolezni	limfedem	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa, faringo-laringealna bolečina, nazofaringitis, dispneja, kašelj, rinoreja	
Bolezni prebavil	navzea, driska, bruhanje, zaprtje, stomatitis, dispepsija, bolečine v trebuhu	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, eritem, izpuščaj, spremembe nohtov	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgiya, bolečine v udih, bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, periferni edemi, pireksija, utrujenost, vnetje sluznice, bolečine, gripi podobna bolezen, bolečine v prsih, mrzlica	letargija
Preiskave	povečanje telesne mase	

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

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

Zelo pogosti: Hematoloških toksičnih učinkov je bilo več pri bolnikih, ki so dobivali trastuzumab in docetaksel kot pri tistih, ki so dobivali samo docetaksel (32 % nevtropenije stopnje 3/4 v primerjavi z 22 % po merilih NCI-CTC). Zavedati se je treba, da je to verjetno podcenjen delež, kajti znano je, da docetaksel sam v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup> povzroči nevtropenijo pri 97 % bolnikov, 76 % stopnje 4, na podlagi najnižjega števila celic v krvi. Pri bolnikih, zdravljenih s Herceptinom in docetakselom, je bila večja tudi incidenca febrilne nevtropenije/nevtropenične sepse (23 % v primerjavi s 17 % pri bolnikih, ki so dobivali samo docetaksel).

### Srčne bolezni

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

### Tabelarični prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s kapecitabinom:

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni		oralna kandidoza (S3/4: < 1 %)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 63 %), anemija (S3/4: 10 %)	trombocitopenija (S3/4: 3 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 1 %), zmanjšan apetit	dehidracija (S3/4: 2 %),
Bolezni živčevja	disgevizija (S3/4: < 1 %), parestezije (S3/4: < 1 %)	omotica, glavobol (S3/4: < 1 %), periferna nevropatija
Očesne bolezni	močnejše solzenje	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	faringo-laringealna bolečina (S3/4: 2 %)	dispneja (S3/4: 1 %), kašelj (S3/4: < 1 %), epistaksa (S3/4: < 1 %)
Bolezni prebavil	stomatitis (S3/4: 18 %), driska (S3/4: 14 %), navzea (S3/4: 6 %), bruhanje (S3/4: 4 %), zaprtje (S3/4: 1 %), bolečine v trebuhu (S3/4: 2 %), dispepsija	bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta
Bolezni kože in podkožja	roka/noga sindrom (S3/4: 24 %) alopecija (S3/4: 6 %), spremembe nohtov (S3/4: 2 %)	dermatitis, eritematozen izpuščaj (S3/4: < 1 %), obarvanje nohtov, oniholiza (S3/4: 1 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (S3/4: 2 %), artralgija (S3/4: 1 %)	bolečine v udih (S3/4: < 1 %), bolečine v hrbtu (S3/4: 1 %),
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (S3/4: 3 %), pireksija (S3/4: 1 %), utrujenost/šibkost (S3/4: 5 %), periferni edemi (S3/4: 1 %)	letargija, bolečine
Preiskave		zmanjšanje telesne mase, zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (9 %)

Tabelarični prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Zentiva 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 (S3/4: 3,3 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 32 %), anemija (S3/4: 4,9 %)	trombocitopenija, (S3/4: 0,6 %), febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S3/4: 0,6 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3/4: 1,2 %), disgevizija (S3/4: 0 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 0 %)
Očesne bolezni		močnejše solzenje (S3/4:0,6 %)
Srčne bolezni		zmanjšanje funkcije levega srčnega prekata (S3/4: 0,3 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		epistaksa (S3/4: 0 %), dispneja (S3/4: 0,6 %), kašelj (S3/4: 0 %)
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 2,4 %), driska (S3/4: 1,2 %), stomatitis/faringitis (S3/4: 0,9 %), bruhanje (S3/4: 1,2 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (nobenih hudih)	eksfoliacijski izpuščaj (S3/4: 0,3 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija (S3/4: 0,3 %), mialgija (S3/4: 0,3 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost (S3/4: 3,9 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,6 %)	

Tabelarni prikaz neželenih učinkov adjuvantnega zdravljenja z zdravilom Docetaxel Zentiva 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) – 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 (S3/4: 2,4 %), nevtropenična okužba (S3/4: 2,6 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (S3/4: 3 %), nevtropenija (S3/4: 59,2 %), trombocitopenija (S3/4: 1,6 %), febrilna nevtropenija (S3/4: NA)		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S3/4: 0,6 %)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 1,5 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija (S3/4: 0,6 %), periferna senzorična nevropatija (S3/4: <0,1 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 0 %)	sinkopa (S3/4: 0 %), nevrotoksičnost (S3/4: 0%); somnolenca (S3/4: 0 %)
Očesne bolezni	konjunktivitis (S3/4: <0,1 %)	motnja solzenja (S3/4: <0,1 %)	
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,2 %)	
Žilne bolezni	vročinski oblivi (S3/4: 0,5 %)	hipotenzija (S3/4: 0 %) flebitis (S3/4: 0 %)	limfedem (S3/4: 0 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj (S3/4: 0 %)	
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 5,0 %), stomatitis (S3/4: 6,0 %), bruhanje (S3/4: 4,2 %), driska (S3/4: 3,4 %), zaprtje (S3/4: 0,5 %)	bolečine v trebuhu (S3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (persistentna: <3 %), bolezni kože (S3/4: 0,6 %), spremembe nohtov (S3/4: 0,4 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (S3/4: 0,7 %), artralgija (S3/4: 0,2 %)		
Motnje reprodukcije in dojk	amenoreja (S3/4: NA)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (S3/4: 10,0 %), zvišana telesna temperatura (S3/4: NA), periferni edemi (S3/4: 0,2 %)		
Preiskave		povečanje (S3/4 0 %)	

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
		ali zmanjšanje telesne mase (S3/4: 0,2 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov adjuvantnega zdravljenja z zdravilom Docetaxel Zentiva 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 v kraku s TAC in 17 bolnicam 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 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 Docetaxel Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca:

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	nevtropenična okužba, okužba (S3/4: 11,7 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (S3/4: 20,9 %), nevtropenija (S3/4: 83,2 %), trombocitopenija (S3/4: 8,8 %), febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 1,7)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 11,7 %)	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3/4: 8,7 %)	omotica (S3/4: 2,3 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 1,3 %)
Očesne bolezni		močnejše solzenje (S3/4: 0 %)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		okvara sluha (S3/4: 0 %)
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 1,0 %)
Bolezni prebavil	driska (S3/4: 19,7 %), navzea (S3/4: 16 %), stomatitis (S3/4: 23,7 %), bruhanje (S3/4: 14,3 %)	zaprtje (S3/4: 1,0 %), bolečine v prebavilih (S3/4: 1,0 %), ezofagitis/disfagija/odinofagija (S3/4: 0,7 %)
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: 4,0 %)	pruritični izpuščaj (S3/4: 0,7 %), spremembe nohtov (S3/4: 0,7 %), ekzfoliacija kože (S3/4: 0 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 19,0 %), zvišana telesna temperatura (S3/4: 2,3 %), zastajanje tekočine (hudo/smrtno nevarno: 1 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Zentiva 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 % ciklusov). Febrilna nevtropenija se je pojavila pri 12,1 % bolnikov, ki so dobivali profilakso z G-CSF, in pri 15,6 % tistih, ki je niso, nevtropenična okužba pa se je pojavila pri 3,4 % ki so dobivali profilakso z G-CSF, in pri 12,9 % tistih, ki je niso (glejte poglavje 4.2).

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

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)

<b>Organski sistemi po MeDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 6,3 %), nevtropenična okužba		
Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 76,3 %), anemija (S3/4: 9,2 %), trombocitopenija (S3/4: 5,2 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (brez težjih primerov)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 0,6 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija/parozmija, periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,6%)	vrtočlavica	
Očesne bolezni		zvečano solzenje, konjunktivitis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		okvara sluha	
Srčne bolezni		miokardna ishemija (S3/4: 1,7%)	aritmija (S3/4: 0,6%)
Žilne bolezni		venska bolezen (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 0,6 %), stomatitis (S3/4: 4,0 %), diareja (S3/4: 2,9 %), bruhanje (S3/4: 0,6 %)	zaprtje, ezofagitis/disfagija/odinofagija (S3/4:0,6 %), bolečine v trebuhu, dispepsija, krvavitev v prebavilih (S3/4:0,6 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: 10,9 %)	srbeč izpuščaj, suha koža, luščenje kože (S3/4:0,6 %)	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S3/4: 0,6 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4:3,4 %), pireksija (S3/4: 0,6 %), retenca tekočine, edem		
Preiskave		povečanje telesne mase	

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)

<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 (S3/4: 3,6 %)	nevtropenična okužba	
Benigne maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (S3/4: 1,2 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 83,5 %), anemija (S3/4: 12,4 %), trombocitopenija (S3/4: 4,0 %), febrilna nevtropenija		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 12,0 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija/parozmija (S3/4: 0,4 %), periferna senzorična nevropatija (S3/4: 1,2 %)	omotica (S3/4: 2,0 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Očesne bolezni		močnejše solzenje	konjunktivitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	okvara sluha (S3/4: 1,2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 2,0 %)	miokardna ishemija
Žilne bolezni			bolezen ven
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 13,9 %), stomatitis (S3/4: 20,7 %), bruhanje (S3/4: 8,4 %), driska (S3/4: 6,8 %), ezofagitis/disfagija/odinofagija (S3/4: 12,0 %), zaprtje (S3/4: 0,4 %)	dispepsija (S3/4: 0,8 %), bolečine v prebavilih (S3/4: 1,2 %), gastrointestinalna krvavitev (S3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: 4,0 %), pruritičen izpuščaj	suha koža , luščenje	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S3/4: 0,4 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 4,0 %), pireksija (S3/4: 3,6 %), zastajanje tekočine (S3/4: 1,2 %), edemi (S3/4: 1,2 %)		
Preiskave	zmanjšanje telesne mase		povečanje telesne mase

Izkušnje v obdobju trženja

*Benigne in maligne neoplazme (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 multiorgansko odpovedjo.

#### *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 opazili redke primere konvulzij ali prehodne izgube zavesti. Te reakcije se včasih pojavijo med infundiranjem zdravila.

#### *Očesne bolezni*

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

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

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

#### *Srčne bolezni*

Poročali so o redkih primerih miokardnega infarkta.

#### *Žilne bolezni*

Redko so poročali o venskih trombembolijah.

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.

#### *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 sočasno dobivali radioterapijo, so bili opisani redki primeri radiacijskega pnevmonitisa.

#### *Bolezni prebavil*

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

Opisani so redki primeri dehidracije zaradi dogodkov, povezanih s prebavili, vključno z enterokolitisom in gastrointestinalno perforacijo. Opisani so redki primeri ileusa in zapore črevesa.

#### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

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

#### *Bolezni kože in podkožja*

Zelo redko so pri zdravljenju z docetakselom poročali o kožnem eritematoznem lupusu in o buloznih

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

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

Zastoja 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 hipokalciemijo, 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. Uporabiti je treba še druge ustrezne simptomatske ukrepe, kot je potrebno.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: taksani, oznaka ATC: L01CD02

#### Mehanizem delovanja

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

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

Farmakodinamični učinki

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

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Rak dojke

*Zdravilo Docetaxel Zentiva v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom: adjuvantno zdravljenje*

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

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

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. Dokazano je bilo, da je preživetje brez bolezni v kraku TAC značilno daljše kot v kraku FAC. Pogostost recidiva pri 10 letih je bila zmanjšana pri bolnicah, ki so prejemale TAC, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale FAC (39 % proti 45 %) t.j. zmanjšanje absolutnega tveganja za 6 % ( $p = 0.0043$ ). Tudi celotno preživetje pri 10 letih je bilo značilno povečano pri TAC v primerjavi z 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 prognostičnih dejavnikih:

podskupina bolnic	število bolnic	preživetje brez bolezni			celotno preživetje		
		razmerje tveganj*	95 % IZ	p =	razmerje tveganj*	95 % IZ	p =

<b>št. pozitivnih bezgavk celotno</b>	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 tveganj manj kot 1 pomeni, da je TAC povezan z daljšim preživetjem brez bolezni 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 Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva je bilo uporabljeno v 1-urni infuziji, vsa druga zdravila pa intravensko 1. dan na tri tedne. Primarna profilaktična uporaba G-CSF je postala v kraku TAC obvezna po randomizaciji 230 bolnic. Incidenca nevtropenije, febrilne nevtropenije in nevtropeničnih okužb 4. stopnje se je zmanjšala pri bolnicah, ki so prejemale primarno profilakso z G-CSF (glejte poglavje 4.8). V obeh krakih so bolnice s tumorji, ki so imeli pozitivne ER in/ali PgR, po zadnjem ciklusu kemoterapije do 5 let prejemale tamoksifen 20 mg enkrat na dan. Adjuvantna radioterapija je bila 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 bolezni (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 bolezni je bilo v kraku TAC dokazano značilno daljše kot v kraku FAC. Prejemnice TAC so imele 32 % manjše tveganje recidiva kot prejemnice FAC (razmerje ogroženosti = 0,68, 95 % IZ (0,49-0,93), p = 0,01). 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 bolezni 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 bolezni	
		Razmerje ogroženosti*	95 % IZ
<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 bolezni kot kombinacija FAC.

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

	TAC	FAC	Razmerje ogroženosti (TAC/FAC)	
Podskupine	(n = 539)	(n = 521)	(95 % IZ)	vrednost p
Izpolnjena relativna indikacija za kemoterapijo <sup>a</sup>				
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 = docetaksel, doksorubicin in ciklofosfamid  
 FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin in ciklofosfamid  
 IZ = interval zaupanja, ER = estrogenski receptor  
 PR = progesteronski receptor

<sup>a</sup> negativno ER/PR ali 3. stopnja ali velikost tumorja > 5 cm

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

#### *Zdravilo Docetaxel Zentiva v monoterapiji*

Z docetakselom sta bili v priporočenem odmerku in shemi 100 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne opravljene dve randomizirani primerjalni študiji III. faze, ki sta vključevali bolnice z metastatskim rakom dojke, in sicer 326 bolnic po neuspešnem alkilirajočem in 392 po neuspešnem antraciklinskem zdravljenju.

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

Pri bolnicah po neuspelem antraciklinskem zdravljenju so docetaksel primerjali s kombinacijo mitomicina C in vinblastina (12 mg/m<sup>2</sup> na 6 tednov in 6 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne). Docetaksel je zvečal delež odziva (33 % v prim. z 12 %,  $p < 0,0001$ ), podaljšal čas do napredovanja (19 tednov v prim. z 11 tedni,  $p = 0,0004$ ) in podaljšal celotno preživetje (11 mesecev v prim. z 9 meseci,  $p = 0,01$ ).

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

Narejena je bila odprta multicentrična randomizirana študija III. faze za primerjavo monoterapije z docetakselom in paklitaksela pri zdravljenju napredovalega raka na dojki pri bolnicah, katerih predhodno zdravljenje je moralo vključevati nek antraciklin. Skupaj 449 bolnic je bilo randomiziranih bodisi na monoterapijo z docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni infuziji bodisi na paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> v 3-urni infuziji. Obe shemi so aplicirali enkrat na 3 tedne.

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

Med monoterapijo z docetaksel so zabeležili več neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje (55,4 %) kot med terapijo s paklitakselom (23,0 %).

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

Opravljena je bila ena velika randomizirana študija III. faze, ki je vključevala 429 predhodno nezdravljenih bolnic z metastatsko boleznijo; v njej so kombinacijo doksorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) in docetaksela (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 1. dan vsakega 3. tedna.

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

V tej študiji so bili v kraku AT pogostejši kot v kraku AC: huda nevtropenija (90 % v prim. z 68,6 %), febrilna nevtropenija (33,3 % v prim. z 10 %), okužbe (8 % v prim. z 2,4 %), driska (7,5 % v prim. z 1,4 %), astenija (8,5 % v prim. z 2,4 %) in bolečine (2,8 % v prim. z 0 %). Po drugi strani je bila huda anemija pogostejša v kraku AC kot v kraku AT (15,8 % v prim. z 8,5%); pogostejši so bili tudi hudi kardiotskični učinki: kongestivno srčno popuščanje (3,8 % v prim. z 2,8 %), absolutno zmanjšanje

LVEF  $\geq$  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 1 bolnici v kraku AT (kongestivno srčno popuščanje) in 4 bolnicah v kraku AC (pri 1 zaradi septičnega šoka, pri 3 zaradi kongestivnega srčnega popuščanja). V obeh krakih je bila kakovost življenja, ocenjena z vprašalnikom EORTC, med zdravljenjem in poznejšim sledenjem primerljiva in stabilna.

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

Docetaksel so v kombinaciji s trastuzumabom raziskali za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, ki so imele na tumorju hiperekspresijo HER2 in prej še niso dobivale kemoterapije za metastatsko bolezen. Stošestinosedeset (186) bolnic je bilo randomiziranih na prejemanje docetaksela (100 mg/m<sup>2</sup>) s trastuzumabom ali brez njega; 60 % bolnic je prej dobilo adjuvantno kemoterapijo na osnovi antraciklinov. Kombinacija docetaksela in trastuzumaba je bila pri bolnicah učinkovita ne glede na to, ali so prej dobile adjuvantne antracikline ali ne. Glavni test za ugotavljanje HER2-pozitivnosti v tej odločilni študiji je bila imunohistokemija (IHK). Manjši del bolnic so testirali z uporabo fluorescenčne hibridizacije *in situ* (FISH). V tej študiji je imelo 87 % bolnic bolezen, ki je bila IHK 3+, 95 % vključenih bolnic pa je imelo bolezen, ki je bila IHK 3+ in/ali FISH-pozitivna. Rezultate o učinkovitosti povzema naslednja tabela:

parameter	docetaksel in trastuzumab <sup>1</sup> n = 92	docetaksel <sup>1</sup> n = 94
delež odziva (95 % IZ)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
mediano trajanje odziva (meseči) (95 % IZ)	11,4 (9,2–15,0)	5,1 (4,4–6,2)
mediani ČDN (meseči) (95 % IZ)	10,6 (7,6–12,9)	5,7 (5,0–6,5)
mediano preživetje (meseči) (95 % IZ)	30,5 <sup>2</sup> (26,8–no)	22,1 <sup>2</sup> (17,6–28,9)

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

<sup>1</sup> celotna množica za analizo (z-namenom-zdravljenja)

<sup>2</sup> ocenjeno mediano preživetje

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

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

#### *Nedrobnocelični pljučni rak*

##### *Bolniki, predhodno zdravljeni s kemoterapijo z radioterapijo ali brez nje*

V študiji III. faze pri predhodno zdravljenih bolnikih sta bila čas do napredovanja (12,3 tedna v prim. s 7 tedni) in celotno preživetje z docetakselom v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> značilno daljša kot z najboljšo podporno oskrbo. Tudi enoletni delež preživetja je bil z docetakselom značilno daljši (40 %) kot z

najboljšo podporno oskrbo (16 %). Bolniki, zdravljeni z docetakselom v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>, so rabili manj morfinskih analgetikov (p < 0,01), nemorfinskih analgetikov (p < 0,01), drugih z boleznijo povezanih zdravil (p = 0,06) in radioterapije (p < 0,01) kot tisti, ki so bili deležni najboljše podporne oskrbe.

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

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

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

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

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

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

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

Za kombinacijo docetaxel Zentiva /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 je bila ocenjena v randomizirani multicentrični študiji faze III. V spodnje skupine zdravljenja je bilo randomiziranih skupno 1006 bolnikov z zmogljivostjo po Karnofskem ≥ 60:

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

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

Pri bolnikih, ki so prejeli docetaksel vsake tri tedne so prikazali značilno daljše skupno preživetje v primerjavi s tistimi, ki so bili zdravljeni z mitoksantronom. Povečanje v preživetju opazovano pri roki tedenskega docetaksela ni bilo statistično značilno v primerjavi z mitoksantronomo kontrolno roko zdravljenja. Končna učinkovitost rok z zdravilom Docetaxel Zentiva v primerjavi s kontrolno roko je povzeta v spodnji tabeli:

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

<sup>†</sup>Stratificiran log-rang test

\*Prag statistične značilnosti=0,0175

\*\*PSA: prostatični specifični antigen

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

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

#### Adenokarcinom želodca

Opravljen je bila multicentrična, odprta, randomizirana študija za oceno varnosti in učinkovitosti docetaxel pri zdravljenju bolnikov z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom na gastroezofagealnem prehodu, ki za metastatsko bolezen še niso prejeli kemoterapije. Skupaj je bilo zdravljenih 445 bolnikov z oceno zmogljivosti po Karnofskem > 70; prejeli so bodisi docetaxel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) v kombinaciji s cisplatinom (C) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) in 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m<sup>2</sup> na dan, 5 dni), bodisi cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> 1. 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 mediano število ciklov na bolnika 6 (razpon: od 1 do 16), v kraku s CF pa 4 (razpon: od 1 do 12). Glavno merilo učinkovitosti je bil čas do napredovanja (ČDN). V kraku s TCF se je tveganje za napredovanje zmanjšalo za 32,1 %, ČDN pa je bil ob tem značilno daljši (p = 0,0004). V kraku s TCF je bilo značilno daljše (p = 0,0201) tudi celotno preživetje, tveganje umrljivosti pa se je zmanjšalo za 22,7 %. Rezultate učinkovitosti povzema spodnja tabela:

## Učinkovitost docetaxela pri zdravljenju bolnikov z adenokarcinomom želodca

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

\*nestratificirani log-rang test

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

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

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

### Rak glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)

Varnost in učinkovitost docetaxela za indukcijsko zdravljenje bolnikov s skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenjevali v multicentrični odprti randomizirani študiji faze III (TAX323). V tej študiji so 358 bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti po WHO 0 ali 1 randomizirali v enega od dveh terapevtskih krakov. Bolniki v kraku docetaxelom so prejeli docetaxel 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> na dan v obliki neprekinjene infuzije 5 dni. To shemo so uporabljali 4 cikle vsake 3 tedne, če so po 2 ciklih opazili vsaj majhen odziv ( $\geq 25$  % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije (z najkrajšim presledkom 4 tedne in najdaljšim presledkom 7 tednov) so bolniki, ki jim bolezen ni napredovala, 7 tednov dobivali radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (TPF/RT). Bolniki v primerjalnem kraku so dobili ali cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup>, ki mu je sledil 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup> (F) na dan 5 dni. To terapevtsko shemo so uporabljali vsake tri tedne za 4 cikle, če so po 2 ciklih opazili vsaj manjši odziv ( $\geq 25$  % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije, z minimalnim intervalom 4 tednov in maksimalnim intervalom 7 tednov, so bolniki, katerih bolezen ni napredovala, 7 tednov prejeli radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (PF/RT). Lokoregionalno terapijo z obsevanjem so aplicirali bodisi s konvecionalno frakcijo (1,8 Gy – 2,0 Gy enkrat na dan, 5 dni na teden v celotnem odmerku 66 do 70 Gy), ali s pospešenimi/hiperfrakcioniranimi shemami obsevalnega zdravljenja (dvakrat na dan, z minimalnim intervalom med frakcijama 6 ur, 5 dni na teden). Za pospešene sheme so priporočili celotni odmerek 70 Gy, za hiperfrakcionirne sheme pa 74 Gy. Kirurška resekcija je bila dovoljena po kemoterapiji, pred radioterapijo ali po njej. Bolniki na kraku TPF so prejeli antibiotično profilakso s ciprofloksacinom v odmerku 500 mg peroralno

dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dne vsakega cikla, ali enakovredno profilakso. Primarni končni cilji v tej študiji, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), je bilo signifikantno daljše na kraku TPF kot na kraku PF,  $p = 0,0042$  (mediano PFS: 11,4 proti 8,3 meseca), celotni mediani čas spremljanja pa je bil 33,7 meseca. Tudi mediano celotno preživetje (OS) je bilo signifikantno daljše na kraku TPF kot na kraku PF (mediano OS: 18,6 proti 14,5 mesecev) z 28 % zmanjšanjem tveganja smrti,  $p = 0,0128$ . Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v spodnji tabeli:

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

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

\*\*Logrank test

\*\*\*Hi - kvadrat test

*Parametri kvalitete življenja*

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

*Parametri klinične koristnosti*

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

Mediani čas do prvega poslabšanja stanja zmogljivosti po WHO je bil signifikantno daljši v kraku 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 docetakselna za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenili v randomizirani multicentrični odprti študiji III. faze (TAX324). V tej študiji so 501 bolnika z lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po WHO randomizirali v enega od dveh krakov. Študijska populacija je obsegala bolnike s tehnično neresektibilno boleznijo, bolnike z majhno verjetnostjo kirurške ozdravitve in bolnike, ki so stremeli k ohranitvi organov. Vrednotenje učinkovitosti in varnosti je obravnavalo izključno točko preživetja, uspeha ohranitve organov ni obravnavalo. Bolniki v kraku z docetakselom so dobili docetaksel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> v intravenski infuziji 1. dan, 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. Cikluse so ponavljali 3 cikluse vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili kemoradioterapijo (KRT) po protokolu (TPF/KRT). Bolniki v primerjalnem kraku so dobivali cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji 1. dan in nato stalno intravensko infuzijo 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/dan od 1. do 5. dneva. Cikluse so ponavljali 3 cikluse vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili KRT po protokolu (PF/KRT).

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

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

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

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

\*Nekorigirani log-rang test

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

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

NP – ni podatka

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Docetaxel Zentiva 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  $\mu$ g/ml, ustrezna AUC pa 4,6 h. $\mu$ g/ml. Povprečni celotni telesni očistek je bil 21 l/h/m<sup>2</sup>, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa 113 l. Interindividualno variiranje celotnega telesnega očistka je bilo približno 50 %. Docetaksel je v več kot 95 % vezan na plazemske beljakovine.

## Izločanje

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

## 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 jetrne funkcije (ALT, AST  $\geq 1,5$ -kratna ULN hkrati z alkalno fosfatazo  $\geq 2,5$ -kratno ULN), 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 podatkov ni.

## Kombinirano zdravljenje

### *Doksorubicin*

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

### *Kapecitabin*

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

### *Cisplatin*

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

Opaziti ni bilo nobenih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Kancerogeni potencial docetaksela ni raziskan.

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

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

polisorbat 80  
brezvodni etanol  
citronska kislina

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Neodprta viala

3 leta

#### Viala po odprtju

Viala je namenjena za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

#### Potem, ko je zdravilo dodano v infuzijsko vrečko

Z mikrobiološkega stališča mora biti rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih in zdravilo je treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika.

Ko je zdravilo enkrat dodano v infuzijsko vrečko, je raztopina docetaksela stabilna 6 ur pri temperaturi do 25°C. Porabiti jo je potrebno v 6 urah (to vključuje tudi 1 uro infundiranja bolniku).

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 48 ur pri temperaturi 2 do 8°C, če je bila raztopina pripravljena v vrečki, ki ne vsebuje PVC.

Raztopina docetaksela je prenasičena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanje raztopljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

7 ml viala iz prozornega stekla tipa I s škrlatno rdečo aluminijasto zaporko in s škrlatno dvižno zaporko s 4 ml koncentrata.

Vsaka škatla vsebuje eno vialo.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

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

Docetaxel Zentiva je antineoplastično zdravilo in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med rokovanjem in pripravo raztopin zdravila Docetaxel Zentiva potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic.

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

### Priprava za intravensko aplikacijo

#### Priprava raztopine za infundiranje

**NE UPORABLJAJTE drugih zdravil z docetakselom, ki vsebujejo 2 viali (koncentrat in vehikel) z zdravilom (Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo 1 vialo).**

**Zdravilo Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje NE POTREBUJE predhodnega redčenja z vehiklom in je pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

Viala je namenjena za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj.

Če so viala shranjene v hladilniku, pustite potrebno število škatel koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila Docetaxel Zentiva pred uporabo 5 minut stati na temperaturi do 25°C. Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, je lahko potrebna več kot ena viala koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila Docetaxel Zentiva. S kalibrirano brizgo, opremljeno z iglo 21G, aseptično odvzemite potrebno količino koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila Docetaxel Zentiva.

#### **V zdravilu Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml vialah je koncentracija docetaksela 20 mg/ml.**

Potrebno količino koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila Docetaxel Zentiva je treba vbrizgati preko ene injekcije (en odmerek) v 250-ml infuzijsko vrečko ali steklenico, ki vsebuje 5 % raztopino glukoze ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje.

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

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

Raztopino za infundiranje v infuzijski vrečki je treba uporabiti v 4 urah na temperaturi do 25°C, to vključuje tudi 1 uro infundiranja bolniku.

Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi raztopino za infundiranje zdravila Docetaxel Zentiva pred uporabo pregledati; če vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10, Češka

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/07/384/004

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

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom: 20 April 2007

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 20 April 2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

## 1. IME ZDRAVILA

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela v obliki trihidrata.

Ena viala z 8 ml koncentrata vsebuje 160 mg docetaksela.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala koncentrata vsebuje 4 ml brezvodnega etanola (3,16 g).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Koncentrat je, bledorumena do rjavkastorumena raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Rak dojke

Zdravilo Docetaxel Zentiva je v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom indiciran za adjuvantno zdravljenje bolnic z:

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

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

Zdravilo Docetaxel Zentiva v kombinaciji z doksorubicinom je indiciran za zdravljenje bolnic z lokalno napredujočim ali metastatskim rakom dojke, ki zaradi te bolezni še niso prejele citotoksične terapije.

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

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

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

## Nedrobnocelični pljučni rak

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

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

## Rak prostate

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

## Adenokarcinom želodca

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

## Rak glave in vratu

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

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

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

### Odmerjanje

Pri zdravljenju raka dojke, nedrobnoceličnega pljučnega raka, raka želodca ter raka glave in vratu lahko kot premedikacijo dajemo peroralne kortikosteroide, kot je deksametazon 16 mg na dan (npr. 8 mg dvakrat dnevno) v trajanju treh dni, in sicer 1 dan pred aplikacijo docetaksela, razen v primeru kontraindikacij (prosimo, glejte poglavje 4.4).

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

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

Docetaxel apliciramo v enourni infuziji vsake tri tedne.

### Rak dojke

Pri dopolnilnem zdravljenju operabilnega raka dojke s pozitivnimi bezgavkami in negativnimi bezgavkami je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup>, apliciran eno uro po doksorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> in ciklofosfamidu 500 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne po 6 ciklusov (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 mg/m<sup>2</sup>. Kot zdravljenje prvega izbora se docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> daje v kombinaciji z doksorubicinom (50 mg/m<sup>2</sup>).

Za kombinacijo s trastuzumabom je priporočeni odmerek docetaksela 100 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne, s

tedensko aplikacijo trastuzumaba. V ključni študiji so s prvo infuzijo docetaksela začeli dan po prvem odmerku trastuzumaba. Nadaljnji odmerki docetaksela so bili aplicirani nemudoma po zaključku infuzije trastuzumaba, če so bolniki predhodni odmerek trastuzumaba dobro prenašali. Za odmerjanje in dajanje trastuzumaba prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila trastuzumaba.

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

#### Nedrobnocelični pljučni rak

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

#### Rak prostate

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

#### Adenokarcinom želodca

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

#### Rak glave in vratu

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

- **Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)**

Za induksijsko 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 obliki enourne infuzije, ki ji sledi cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$ , infundiran 1 uro dolgo prvega dne, temu pa sledi 5-fluorouracil v obliki neprekinjene infuzije v odmerku  $750 \text{ mg/m}^2$  na dan pet dni. Ta terapevtska shema se uporablja vsake 3 tedne za 4 cikle. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti radioterapijo.

- **Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)**

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

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

Prilaganje odmerka med zdravljenjem:

#### Splošno

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

Pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z docetakselom doživeli febrilno nevtropenijo, zmanjšanje števila nevtrofilcev na  $< 500 \text{ celic/mm}^3$  za več kot en teden, hude ali kumulativne kožne reakcije ali hudo periferno nevropatijo, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s  $100 \text{ mg/m}^2$  na  $75 \text{ mg/m}^2$  oz. s  $75$  na  $60 \text{ mg/m}^2$ . Če bolnik tudi pri odmerku  $60 \text{ mg/m}^2$  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. Bolnikom, ki se jim pojavi febrilna nevtropenija in/ali nevtropenična okužba, je treba odmerek docetaksela v nadaljnjih ciklikih zmanjšati na  $60 \text{ mg/m}^2$  (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Bolnicam, pri katerih se razvije stomatitis 3. ali 4. stopnje, moramo odmerek zmanjšati na  $60 \text{ mg/m}^2$ .

#### V kombinaciji s cisplatinom

Bolnikom, ki uvodoma dobijo docetaksel v odmerku  $75 \text{ mg/m}^2$  v kombinaciji s cisplatinom in imajo v predhodnem ciklusu zdravljenja najmanjše število trombocitov  $< 25.000 \text{ celic/mm}^3$ , bolnikom, ki doživijo febrilno nevtropenijo, in bolnikom z resnimi nehematološkimi toksičnimi učinki je treba odmerek docetaksela v naslednjih ciklikih zmanjšati na  $65 \text{ mg/m}^2$ . Za prilagoditve odmerjanja cisplatina glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

#### V kombinaciji s kapecitabinom

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

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

#### V kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom

Če se kljub uporabi G-CSF pojavi febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali nevtropenična okužba, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s  $75$  na  $60 \text{ mg/m}^2$ . Če se pojavijo nadaljnje epizode zapletene nevtropenije, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s  $60$  na  $45 \text{ mg/m}^2$ . V primeru trombocitopenije 4. stopnje je treba odmerek docetaksela zmanjšati s  $75$  na  $60 \text{ mg/m}^2$ . Bolniki ne smejo znova dobiti ciklusov docetaksela, dokler se število nevtrofilcev ne poveča na  $> 1.500 \text{ celic/mm}^3$  in število trombocitov na  $> 100.000 \text{ celic/mm}^3$ . Če ti toksični učinki trajajo, zdravljenje prekinite (glejte poglavje 4.4).

Priporočene prilagoditve odmerka v primeru toksičnih učinkov na prebavilih pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Docetaxel Zentiva v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (5-FU):

<b>Toksičen 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 docetaksel in 5-FU za 20 %. Drugi pojav: prekinite zdravljenje.
Stomatitis/mukoziti s 3. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %. Drugi pojav: med vsemi naslednjimi cikliki opustite le 5-FU. Tretji pojav: zmanjšajte odmerek docetaksel za 20 %.
Stomatitis/mukoziti s 4. stopnje	Prvi pojav: med vsemi naslednjimi cikliki opustite le 5-FU. Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksel za 20 %.

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

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

### Posebne skupine bolnikov

#### Bolniki z okvaro jeter

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

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

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

#### Pediatrična populacija

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

Zdravilo Docetaxel Zentiva 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.

#### Starejši bolniki

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

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

#### Način uporabe

Za navodila glede priprave in dajanja zdravila glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Bolniki z izhodišnim številom nevtrofilcev < 1.500 celic/mm<sup>3</sup>.

Bolniki s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

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

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

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

#### Hematologija

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

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

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

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

#### 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. pordevanja ali lokalnih kožnih reakcij, zdravljenja ni treba prekiniti. V primeru hudih reakcij, npr. hude hipotenzije, bronhospazma ali generaliziranega izpuščaja oz. eritema, pa je treba zdravljenje z docetakselom takoj prekiniti in uporabiti ustrezno terapijo. Bolniki, ki so doživeli hudo preobčutljivostno reakcijo, ne smejo več dobiti docetaksela. 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 udih (dlaneh in podplatih) so opazali lokalni kožni eritem z edemi in poznejšo deskvamacijo. Opisani so hudi simptomi, npr. izpuščaji s poznejšo deskvamacijo, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje z docetakselom prekiniti ali opustiti (glejte poglavje 4.2).

#### Zastajanje tekočine

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

#### Bolezni dihal

Opisani so bili akutni respiracijski distres sindrom (dihalna stiska), 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, zdravljenih s 100 mg docetaksela/m<sup>2</sup> v monoterapiji, ki imajo serumski transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno ULN in hkrati zvišano serumsko alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ULN, obstaja večja nevarnost hudih neželenih učinkov, kot so smrti zaradi zastrupitve, vključno s sepsa in gastrointestinalno krvavitvijo, ki sta lahko usodni, febrilne nevtropenije, okužb, trombocitopenije, stomatitisa in astenije. 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 ciklusom zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

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

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

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

#### Bolniki z okvaro ledvic

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

#### Živčevje

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

#### Kardiotoksičnost

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

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

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 morata tako moški kot ženska in moški vsaj še 6 mesecev po koncu zdravljenja uporabljati kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.6).

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

## Dodatna opozorila pri uporabi adjuvantne terapije raka dojke

### Komplicirana nevtropenija

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

### Gastrointestinalne reakcije

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

### Kongestivno srčno popuščanje (KSP)

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

### Starejši bolniki

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

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

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

kot pri mlajših bolnikih.  
Starejše bolnike, ki dobivajo TCF, je treba natančno nadzirati.

#### Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje 50 vol % brezvodnega etanola (alkohol), kar ustreza 3,16 g brezvodnega etanola na vialo; kar ustreza 80 ml piva ali 33 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.

Raziskave *in vitro* so pokazale, da lahko presnovo docetaksela spremeni sočasna uporaba zdravil, ki inducirajo ali inhibirajo citokrom P450-3A ali se z njim presnavljajo (in ga tako lahko kompetitivno inhibirajo); mednje spadajo npr. ciklosporin, ketokonazol in eritromicin. Zato je med sočasnim zdravljenjem s temi zdravili potrebna previdnost, saj obstaja možnost izrazitega 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 je v veliki meri (> 95 %) vezan na beljakovine. Možna medsebojna delovanja docetaksela s sočasno uporabljanimi zdravili *in vivo* sicer niso bila formalno raziskana, a medsebojno delovanje z učinkovinami, močno vezanimi na beljakovine – npr. eritromicinom, difenhidraminom, propranololom, propafenonom, fenitoinom, salicilati, sulfametoksazolom in natrijevim valproatom – *in vitro* ni vplivalo na vezavo docetaksela na beljakovine. Tudi deksametazon ni vplival na vezavo docetaksela na beljakovine. Docetaksel ni vplival na vezavo digitoksina.

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

#### **4.6 Plodnost, Nosečnost in dojenje**

##### 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. Pri nosečnicah uporabljeni docetaksel lahko škoduje plodu, tako kot druga citotoksična zdravila. Zato se docetaksela med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če ni drugače predpisano.

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.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Med zdravljenjem se mora uporabljati učinkovita metoda kontracepcije.

## Plodnost

V predkliničnih študijah so opazili genotoksične učinke docetaksela in lahko prizadene moško plodnost (glejte poglavje 5.3). Zato je priporočljivo, da moški, ki se zdravijo z docetakselom, ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in v obdobju šestih mesecev po koncu zdravljenja ter da pred začetkom zdravljenja poiščejo nasvet glede ohranitve sperme.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Količina alkohola v tem zdravilu in neželeni učinki zdravila lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (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

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

- 1312 bolnikov, ki so v monoterapiji prejeli 100 mg/m<sup>2</sup> zdravila docetaksel, 121 pa jih je prejelo 75 mg/m<sup>2</sup>.
- 258 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom.
- 406 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom.
- 92 bolnikov, ki so prejemale docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom.
- 255 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom.
- 332 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni učinki).
- 1276 bolnikov (744 v TAX 316 in 532 GEICAM 9805), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni učinki).
- 300 bolnikov z adenokarcinomom želodca (221 bolnikov v III. fazi študije in 79 bolnikov v II. fazi študije), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).
- 174 in 251 bolnikov z rakom glave in vratu, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).

Neželeni učinki so bili opisani po merilih NCI Common Toxicity Criteria (3. stopnja = S3, 3.–4. stopnja = S3/4, 4. stopnja = S4), z izrazi COSTART in MedDRA. Opredelitev pogostnosti je: zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redko ( $< 1/10.000$ ); neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Najpogosteje opisani neželeni učinki na sam docetaksel so: nevtropenija (ki je bila reverzibilna in ni bila kumulativna; srednji čas do najmanjšega števila je bil 7 dni, srednje trajanje hude nevtropenije (< 500 celic/mm<sup>3</sup>) pa 7 dni), anemija, alopecija, navzea, bruhanje, stomatitis, driska in astenija. Izrazitost neželenih učinkov docetaksel se lahko poveča, če se zdravilo daje v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki.

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

Pri kombinaciji s kapecitabinom so predstavljeni najpogostejši z zdravljenjem povezani neželeni učinki ( $\geq 5\%$ ), o katerih so poročali v študiji III. faze pri bolnicah z rakom dojke z neuspehim zdravljenjem z antraciklini (prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina).

Z docetakselom so pogosto opažali naslednje neželene učinke:

#### Bolezni imunskega sistema

Preobčutljivostne reakcije so se praviloma pojavile v nekaj minutah po začetku infundiranja docetakselu in so bile ponavadi blage do zmerne. Najpogosteje opisani simptomi so zardevanje, izpuščaj s srbenjem ali brez njega, tiščanje v prsih, bolečine v hrbtu, dispneja in zvišanje telesne temperature ali mrzlica. Za hude reakcije so bili značilni hipotenzija in/ali bronhospazem ali generaliziran izpuščaj/eritem (glejte poglavje 4.4).

#### Bolezni živčevja

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

#### Bolezni kože in podkožja

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

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Reakcije na mestu infundiranja so bile praviloma blage; obsegale so hiperpigmentacijo, vnetje, pordelost ali suhost kože, flebitis ali ekstravazacijo oz. otekanje vene. Zastajanje tekočine je vključevalo pojave, kot so periferni edemi, redkeje plevralni izliv, perikardialni izliv, ascites in povečanje telesne mase. Periferni edemi se ponavadi začnejo na nogah in lahko postanejo generalizirani; telesna masa se lahko poveča za 3 kg ali več. Zastajanje tekočine je kumulativno po incidenci in izrazitosti (glejte poglavje 4.4).

#### Tabelarični prikaz neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaxel Zentiva 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	okužba (S3/4: 5,7%; vključno s sepso in pljučnico, s smrtnim izidom v 1,7%)	okužba povezana z nevtropenijo S4 (S3/4: 4,6%)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 76,4%), anemija (S3/4: 8,9%), febrilna nevtropenija	trombocitopenija (S4: 0,2%)	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 5,3%)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 4,1%), periferna motorična nevropatija (S3/4: 4%), dizgevizija (huda: 0,07%)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,7%)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija, krvavitev	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja (huda: 2,7 %)		
Bolezni prebavil	stomatitis (S3/4: 5,3 %), driska (S3/4: 4 %), navzea (S3/4: 4 %), bruhanje (S3/4: 3 %)	zaprtje (hudo: 0,2 %), bolečine v trebuhu (hude: 1 %), gastrointestinalna krvavitev (huda: 0,3 %)	vnetje požiralnika (hud: 0,4 %)
Bolezni kože in podkožja	alopecija, kožna reakcija (S3/4: 5,9 %), spremembe nohtov (hude: 2,6 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda: 1,4 %)	artralgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zastajanje tekočine (hudo: 6,5 %), astenija (huda: 11,2 %), bolečine	reakcija na mestu infundiranja, nekardialne bolečine v prsih (hude: 0,4 %)	
Preiskave		S3/4 zvišanje bilirubina v krvi (< 5%), S3/4 zvišanje alkalne fosfataze v krvi (< 4%), S3/4 zvišanje AST (< 3%), S3/4 zvišanje ALT (< 2 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaxel Zentiva 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 monoterapijo 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*

Mediani kumulativni odmerek do prekinitve zdravljenja je bil več kot 1.000 mg/m<sup>2</sup> in mediani čas do izginotja zastoja tekočine 16,4 tedna (razpon od 0 do 42 tednov). Zmeren oz. hud zastoj se kasneje pojavi pri bolnikih, ki dobijo premedikacijo (mediani kumulativni odmerek: 818,9 mg/m<sup>2</sup>), kot pri tistih, ki je ne (mediani kumulativni odmerek: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); vendar je pri nekaterih bolnikih opisan med zgodnjimi cikli zdravljenja.

### Tabelarni prikaz neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaxel Zentiva 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 (S3/4: 5 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 54,2 %), anemija (S3/4: 10,8 %), trombocitopenija (S4: 1,7 %)	febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (nobene hude)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,8 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 2,5 %)
Srčne bolezni		aritmija (nobene hude)
Žilne bolezni		hipotenzija
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 3,3%); stomatitis (S3/4: 1,7%); bruhanje (S3/4: 0,8%); driska (S3/4: 1,7%)	zaprtost
Bolezni kože in podkožja	alopecija, kožna reakcija (S3/4: 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 %), bolečine	
Preiskave		S3/4 zvišanje bilirubina v krvi (< 2%)

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Zentiva 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 (S3/4: 7,8 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 91,7 %), anemija (S3/4: 9,4 %), febrilna nevtropenija, trombocitopenija (S4: 0,8 %)		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S3/4: 1,2 %)	
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 0,4 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Srčne bolezni		srčno popuščanje, aritmija (nobene hude)	
Žilne bolezni			hipotenzija
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 5 %), stomatitis (S3/4: 7,8 %), driska (S3/4: 6,2 %), bruhanje (S3/4: 5 %), zaprtje		
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (hude: 0,4 %), kožna reakcija (nobene hude)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda: 8,1 %), zastajanje tekočine (hudo: 1,2 %), bolečine	reakcija na mestu infundiranja	
Preiskave		zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (< 2,5 %), zvečanje zvečanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 2,5 %)	zvečanje AST S3/4 (< 1%), zvečanje ALT S3/4 (< 1%)

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Zentiva 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 (S3/4: 5,7 %)		

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 51,5 %), anemija (S3/4: 6,9 %), trombocitopenija (S4: 0,5 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 2,5 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 3,7 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija (S3/4: 0,7 %)	
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 9,6 %), bruhanje (S3/4: 7,6 %), driska (S3/4: 6,4 %), stomatitis (S3/4: 2 %)	zaprtje	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (hude: 0,7 %), kožna reakcija (S3/4: 0,2 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda: 0,5 %)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda: 9,9 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,7 %), zvišana telesna temperatura (S3/4: 1,2 %)	reakcija na mestu infundiranja, bolečine	
Preiskave		zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (2,1 %), zvečanje ALT S3/4 (< 1,3 %)	zvečanje AST S3/4 (0,5 %), zvečanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (0,3 %)

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

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 32 %), febrilna nevtropenija (vključuje nevtropenijo, povezano z zvišano telesno temperaturo in uporabo antibiotika) ali nevtropenična sepsa	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Psihiatrične motnje	nespečnost	
Bolezni živčevja	parestezije, glavobol, disgevizija, hipestezija	
Očesne bolezni	močnejše solzenje, konjunktivitis	
Srčne bolezni		srčno popuščanje
Žilne bolezni	limfedem	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa, faringo-laringealna bolečina, nazofaringitis, dispneja, kašelj, rinoreja	
Bolezni prebavil	navzea, driska, bruhanje, zaprtje, stomatitis, dispepsija, bolečine v trebuhu	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, eritem, izpuščaj, spremembe nohtov	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgija, bolečine v udih, bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, periferni edemi, pireksija, utrujenost, vnetje sluznice, bolečine, gripi podobna bolezen, bolečine v prsih, mrzlica	letargija
Preiskave	povečanje telesne mase	

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

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema:*

Zelo pogosti: Hematoloških toksičnih učinkov je bilo več pri bolnikih, ki so dobivali trastuzumab in docetaxel kot pri tistih, ki so dobivali samo docetaxel (32 % nevtropenije stopnje 3/4 v primerjavi z 22 % po merilih NCI-CTC). Zavedati se je treba, da je to verjetno podcenjen delež, kajti znano je, da docetaxel sam 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, zdravljenih s Herceptinom in docetaxelom, je bila večja tudi incidenca febrilne nevtropenije/nevtropenične sepse (23 % v primerjavi s 17 % pri bolnikih, ki so dobivali samo docetaxel).

*Srčne bolezni:*

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

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> pri raku

dojke v kombinaciji s kapecitabinom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni		oralna kandidoza (S3/4: < 1 %)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 63 %), anemija (S3/4: 10 %)	trombocitopenija (S3/4: 3 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 1 %), zmanjšan apetit	dehidracija (S3/4: 2 %),
Bolezni živčevja	disgevizija (S3/4: < 1 %), parestezije (S3/4: < 1 %)	omotica, glavobol (S3/4: < 1 %), periferna nevropatija
Očesne bolezni	močnejše solzenje	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	faringo-laringealna bolečina (S3/4: 2 %)	dispneja (S3/4: 1 %), kašelj (S3/4: < 1 %), epistaksa (S3/4: < 1 %)
Bolezni prebavil	stomatitis (S3/4: 18 %), driska (S3/4: 14 %), navzea (S3/4: 6 %), bruhanje (S3/4: 4 %), zaprtje (S3/4: 1 %), bolečine v trebuhu (S3/4: 2 %), dispepsija	bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta
Bolezni kože in podkožja	roka/noga sindrom (S3/4: 24 %) alopecija (S3/4: 6 %), spremembe nohtov (S3/4: 2 %)	dermatitis, eritematozen izpuščaj (S3/4: < 1 %), obarvanje nohtov, oniholiza (S3/4: 1 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (S3/4: 2 %), artralgija (S3/4: 1 %)	bolečine v udih (S3/4: < 1 %), bolečine v hrbtu (S3/4: 1 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (S3/4: 3 %), pireksija (S3/4: 1 %), utrujenost/šibkost (S3/4: 5 %), periferni edemi (S3/4: 1 %)	letargija, bolečine
Preiskave		zmanjšanje telesne mase, zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (9 %)

Tabelarični prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Zentiva 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 ≥ 1 do</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 3,3 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 32 %), anemija (S3/4: 4,9 %)	trombocitopenija, (S3/4: 0,6 %), febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S3/4: 0,6 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3/4: 1,2 %), disgevizija (S3/4: 0 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 0 %)
Očesne bolezni		močnejše solzenje (S3/4: 0,6 %)
Srčne bolezni		zmanjšanje funkcije levega srčnega prekata (S3/4: 0,3 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		epistaksa (S3/4: 0 %), dispneja (S3/4: 0,6 %), kašelj (S3/4: 0 %)
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 2,4 %), driska (S3/4: 1,2 %), stomatitis/faringitis (S3/4: 0,9 %), bruhanje (S3/4: 1,2 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (nobenih hudih)	eksfoliacijski izpuščaj (S3/4: 0,3 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija (S3/4: 0,3 %), mialgija (S3/4: 0,3 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost (S3/4: 3,9 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,6 %)	

Tabelarični prikaz neželenih učinkov adjuvantnega zdravljenja z zdravilom Docetaxel Zentiva 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) – 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 (S3/4: 2,4 %), nevtropenična okužba (S3/4: 2,6 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (S3/4: 3 %), nevtropenija (S3/4: 59,2 %), trombocitopenija (S3/4: 1,6 %), febrilna nevtropenija (S3/4: NA)		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S3/4: 0,6 %)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 1,5 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija (S3/4: 0,6 %), periferna senzorična nevropatija (S3/4: <0,1 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 0 %)	sinkopa (S3/4: 0 %), nevrotoksičnost (S3/4: 0%); somnolenca (S3/4: 0 %)
Očesne bolezni	konjunktivitis (S3/4: <0,1 %)	motnja solzenja (S3/4: <0,1 %)	
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,2 %)	
Žilne bolezni	vročinski oblivi (S3/4: 0,5 %)	hipotenzija (S3/4: 0 %) flebitis (S3/4: 0 %)	limfedem (S3/4: 0 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj (S3/4: 0 %)	
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 5,0 %), stomatitis (S3/4: 6,0 %), bruhanje (S3/4: 4,2 %), driska (S3/4: 3,4 %), zaprtje (S3/4: 0,5 %)	bolečine v trebuhu (S3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (persistentna: <3 %), bolezni kože (S3/4: 0,6 %), spremembe nohtov (S3/4: 0,4 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (S3/4: 0,7 %), artralgiya (S3/4: 0,2 %)		
Motnje reprodukcije in dojk	amenoreja (S3/4: NA)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (S3/4: 10,0 %), zvišana telesna temperatura (S3/4: NA), periferni edemi (S3/4: 0,2 %)		

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Preiskave		povečanje (S3/4 0 %) ali zmanjšanje telesne mase (S3/4: 0,2 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov adjuvantnega zdravljenja z zdravilom Docetaxel Zentiva 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 opazili 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 opazili 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 v kraku s TAC in 17 bolnicam 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 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 opazili 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 opazili 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 opazili 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 Docetaxel Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	nevtropenična okužba; okužba (S3/4: 11,7 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (S3/4: 20,9 %), nevtropenija (S3/4: 83,2 %), trombocitopenija (S3/4: 8,8 %), febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 1,7)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 11,7 %)	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3/4: 8,7 %)	omotica (S3/4: 2,3 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 1,3 %)
Očesne bolezni		močnejše solzenje (S3/4: 0 %)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		okvara sluha (S3/4: 0 %)
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 1,0 %)
Bolezni prebavil	driska (S3/4: 19,7 %), navzea (S3/4: 16 %), stomatitis (S3/4: 23,7 %), bruhanje (S3/4: 14,3 %)	zaprtje (S3/4: 1,0 %), bolečine v prebavilih (S3/4: 1,0 %), ezofagitis/disfagija/odinofagija (S3/4: 0,7 %)
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: 4,0 %)	pruritični izpuščaj (S3/4: 0,7 %), spremembe nohtov (S3/4: 0,7 %), eksfoliacija kože (S3/4: 0 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 19,0 %), zvišana telesna temperatura (S3/4: 2,3 %), zastajanje tekočine (hudo/smrtno nevarno: 1 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Zentiva 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 % ciklusov). Febrilna nevtropenija se je pojavila pri 12,1 % bolnikov, ki so dobivali profilakso z G-CSF, in pri 15,6 % tistih, ki je niso, nevtropenična okužba pa se je pojavila pri 3,4 % ki so dobivali profilakso z G-CSF, in pri 12,9 % tistih, ki je niso (glejte poglavje 4.2).

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

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (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 (S3/4: 6,3 %), nevtropenična okužba		
Benigne in maligne neoplazme ( vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 76,3 %); anemija (S3/4: 9,2), trombocitopenija (S3/4: 5,2 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (nobene hude)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 0,6 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija/parozmija, periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,6 %):	vrtočlavost	
Očesne bolezni		zvečano solzenje; konjunktivitis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		okvara sluha	
Srčne bolezni		miokardna ishemija (S3/4: 1,7 %)	aritmija (S3/4: 0,6 %)
Žilne bolezni		venska bolezen (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 0,6 %), stomatitis (S3/4: 4,0 %), driska (S3/4: 2,9 %), bruhanje (S3/4: 0,6 %)	zaprtje; ezofagitis/disfagija/odinofagija (S3/4:0,6 %); bolečine v trebuhu; dispepsija; krvavitev v prebavilih (S3/4:0,6 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: 10,9 %)	srbeč izpuščaj; suha koža; luščenje kože (S3/4:0,6 %)	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S3/4:0,6 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Letargija (G3/4: 3,4 %) pireksija (S3/4:0,6 %); retenca tekočine; edem		
Preiskave		povečanje telesne mase	

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 3,6 %)	nevtropenična okužba	
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (S3/4: 1,2 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 83,5 %), anemija (S3/4: 12,4 %), trombocitopenija (S3/4: 4,0 %), febrilna nevtropenija		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 12,0 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija/parozmija (S3/4: 0,4 %), periferna senzorična nevropatija (S3/4: 1,2 %)	omotica (S3/4: 2,0 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Očesne bolezni		močnejše solzenje	konjunktivitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	okvara sluha (S3/4: 1,2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 2,0 %)	miokardna ishemija
Žilne bolezni			bolezen ven
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 13,9 %), stomatitis (S3/4: 20,7 %), bruhanje (S3/4: 8,4 %), driska (S3/4: 6,8 %), ezofagitis/disfagija/odinofagija (S3/4: 12,0 %), zaprtje (S3/4: 0,4 %)	dispepsija (S3/4: 0,8 %), bolečine v prebavilih (S3/4: 1,2 %), gastrointestinalna krvavitev (S3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: 4,0 %), pruritičen izpuščaj	suha koža, luščenje	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S3/4: 0,4 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 4,0 %), pireksija (S3/4: 3,6 %), zastajanje tekočine (S3/4: 1,2 %), edemi (S3/4: 1,2 %)		
Preiskave	zmanjšanje telesne mase		povečanje telesne mase

#### Izkušnje v obdobju trženja

*Benigne in maligne neoplazme (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 multiorgansko odpovedjo.

#### *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 opazili redke primere konvulzij ali prehodne izgube zavesti. Te reakcije se včasih pojavijo med infundiranjem zdravila.

#### *Očesne bolezni*

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

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

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

#### *Srčne bolezni*

Poročali so o redkih primerih miokardnega infarkta. 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 sočasno dobivali radioterapijo, so bili opisani redki primeri radiacijskega pnevmonitisa.

#### *Bolezni prebavil*

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

Opisani so redki primeri dehidracije zaradi dogodkov, povezanih s prebavili, vključno z enterokolitisom in gastrointestinalno perforacijo. Opisani so redki primeri ileusa in zapore črevesa.

#### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

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

#### *Bolezni kože in podkožja*

Zelo redko so pri zdravljenju z docetakselom poročali o kožnem eritematoznem lupusu in o buloznih

erupcijah, npr. o multiformnem eritemu, Stevens-Johnsonovem sindromu, toksični nekrolizi epidermisa. V nekaterih primerih so k nastanku teh sprememb morda pripomogli drugi spremljajoči dejavniki. Pri zdravljenju z docetakselom so poročali o spremembah podobnih sklerodermalnim spremembam. Pred nastankom teh sprememb je ponavadi prisoten periferni limfedem. Opisani so bili primeri trajne plešavosti (pogostnost neznan).

#### *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 pomnjenja obsevanja.

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

Zastoja 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 hipokalciemijo, 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. Uporabiti je treba še druge ustrezne simptomatske ukrepe, kot je potrebno.

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

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Rak dojke

*Zdravilo Docetaxel Zentiva v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom: adjuvantno zdravljenje*

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

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

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. Dokazano je bilo, da je preživetje brez bolezni v kraku TAC značilno daljše kot v kraku FAC. Pogostost recidiva pri 10 letih je bila zmanjšana pri bolnicah, ki so prejemale TAC, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale FAC (39 % proti 45 %) t.j. zmanjšanje absolutnega tveganja za 6 % ( $p = 0,0043$ ). Tudi celotno preživetje pri 10 letih je bilo značilno povečano pri TAC v primerjavi z 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 prognostičnih dejavnikih:

podskupina bolnic	število bolnic	preživetje brez bolezni			celotno preživetje		
		razmerje tveganj*	95 % IZ	p =	razmerje tveganj*	95 % IZ	p =
št. pozitivnih bezgavk celotno	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 tveganj manj kot 1 pomeni, da je TAC povezan z daljšim preživetjem brez bolezni in daljšim celotnim preživetjem kot FAC.

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

Podatki multicentričnega, odprtega randomiziranega preskušanja podpirajo uporabo zdravila Docetaxel Zentiva za adjuvantno zdravljenje bolnic z operabilnim rakom dojke z negativnimi bezgavkami, primernih za prejemanje kemoterapije. 1060 bolnic je bilo naključno razporejenih na prejemanje zdravila Docetaxel Zentiva 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 prejemanje 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 ciklusov. Zdravilo Docetaxel Zentiva je bilo uporabljeno v 1-urni infuziji, vsa druga zdravila pa intravensko 1. dan na tri tedne. Primarna profilaktična uporaba G-CSF je postala v kraku TAC obvezna po randomizaciji 230 bolnic. Incidenca nevtropenije, febrilne nevtropenije in nevtropeničnih okužb 4. stopnje se je zmanjšala pri bolnicah, ki so prejemale primarno profilakso z G-CSF (glejte poglavje 4.8). V obeh krakih so bolnice s tumorji, ki so imeli pozitivne ER in/ali PgR, po zadnjem ciklusu kemoterapije do 5 let prejemale tamoksifen 20 mg enkrat na dan. Adjuvantna radioterapija je bila uporabljenav skladu z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah. Dobilo jo je 57,3% bolnic, ki so prejemale TAC, in 51,2% bolnic, ki so prejemale FAC.

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 (mediani 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 bolezni (DFS- Disease-free survival) je bilo primarni, celokupno preživetje (OS-Overall survival) pa sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti.

Po mediano 77 mesecih spremljanja je bilo dokazano, da je preživetje brez bolezni 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 bolezni niso bili statistično značilni, a so kljub temu kazali pozitiven trend v korist TAC.

Po mediano 77 mesecih 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 bolezn	
		Razmerje ogroženosti*	95 % IZ
<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 bolezn kot kombinacija FAC.

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

	TAC	FAC	Razmerje ogroženosti (TAC/FAC)	
Podskupine	(n = 539)	(n = 521)	(95 % IZ)	vrednost p
Izpolnjena relativna indikacija za kemoterapijo <sup>a</sup>				
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 = docetaksel, doksorubicin in ciklofosamid  
 FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin in ciklofosamid  
 IZ = interval zaupanja, ER = estrogenski receptor

PR = progesteronski receptor

<sup>a</sup> negativno ER/PR ali 3. stopnja ali velikost tumorja > 5 cm

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

#### *Zdravilo Docetaxel Zentiva v monoterapiji*

Z docetakselom sta bili v priporočenem odmerku in shemi 100 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne opravljene dve randomizirani primerjalni študiji III. faze, ki sta vključevali bolnice z metastatskim rakom dojke, in sicer 326 bolnic po neuspešnem alkilirajočem in 392 po neuspešnem antraciklinskem zdravljenju.

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

Pri bolnicah po neuspelem antraciklinskem zdravljenju so docetaksel 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). Docetaksel je zvečal delež odziva (33 % v prim. z 12 %,  $p < 0,0001$ ), podaljšal čas do napredovanja (19 tednov v prim. z 11 tedni,  $p = 0,0004$ ) in podaljšal celotno preživetje (11 mesecev v prim. z 9 meseci,  $p = 0,01$ ).

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

Narejena je bila odprta multicentrična randomizirana študija III. faze za primerjavo monoterapije docetaksela in paklitaksela pri zdravljenju napredovalega raka na dojki pri bolnicah, katerih predhodno zdravljenje je moralo vključevati nek antraciklin. Skupaj 449 bolnic je bilo randomiziranih bodisi na monoterapijo z docetakselom 100 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni infuziji bodisi na paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> v 3-urni infuziji. Obe shemi so aplicirali enkrat na 3 tedne.

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

Med monoterapijo z docetakselom so zabeležili več neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje (55,4 %) kot med terapijo s paklitakselom (23,0 %).

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

Opravljena je bila ena velika randomizirana študija III. faze, ki je vključevala 429 predhodno nezdravljenih bolnic z metastatsko boleznijo; v njej so kombinacijo doksorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) in docetaksela (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 1. dan vsakega 3. tedna.

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

V tej študijiso bili v kraku AT pogostejši kot v kraku AC: huda nevtropenija (90 % v prim. z 68,6 %), febrilna nevtropenija (33,3 % v prim. z 10 %), okužbe (8 % v prim. z 2,4 %), driska (7,5 % v prim. z 1,4 %), astenija (8,5 % v prim. z 2,4 %) in bolečine (2,8 % v prim. z 0 %). Po drugi strani je bila huda anemija pogostejša v kraku AC kot v kraku AT (15,8 % v prim. z 8,5 %); pogostejši so bili tudi hudi

kardiotoksični učinki: kongestivno srčno popuščanje (3,8 % v prim. z 2,8 %), absolutno zmanjšanje LVEF  $\geq 20$  % (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 1 bolnici v kraku AT (kongestivno srčno popuščanje) in 4 bolnicah v kraku AC (pri 1 zaradi septičnega šoka, pri 3 zaradi kongestivnega srčnega popuščanja). V obeh krakih je bila kakovost življenja, ocenjena z vprašalnikom EORTC, med zdravljenjem in poznejšim sledenjem primerljiva in stabilna.

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

Docetaksel so v kombinaciji s trastuzumabom raziskali za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, ki so imele na tumorju hiperekspresijo HER2 in prej še niso dobivale kemoterapije za metastatsko bolezen. Stošestinoseddeset (186) bolnic je bilo randomiziranih na prejetje docetaksela (100 mg/m<sup>2</sup>) s trastuzumabom ali brez njega; 60 % bolnic je prej dobilo adjuvantno kemoterapijo na osnovi antraciklinov. Kombinacija docetaksela in trastuzumaba je bila pri bolnicah učinkovita ne glede na to, ali so prej dobile adjuvantne antracikline ali ne. Glavni test za ugotavljanje HER2-pozitivnosti v tej ključni študiji je bila imunohistokemija (IHK). Manjši del bolnic so testirali z uporabo fluorescenčne hibridizacije *in situ* (FISH). V tej študiji je imelo 87 % bolnic bolezen, ki je bila IHK 3+, 95 % vključenih bolnic pa je imelo bolezen, ki je bila IHK 3+ in/ali FISH-pozitivna. Rezultate o učinkovitosti povzema naslednja tabela:

parameter	Docetaksel in trastuzumab <sup>1</sup> n = 92	Docetaksel <sup>1</sup> n = 94
delež odziva (95 % IZ)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
mediano trajanje odziva (meseči) (95 % IZ)	11,4 (9,2–15,0)	5,1 (4,4–6,2)
mediani ČDN (meseči) (95 % IZ)	10,6 (7,6–12,9)	5,7 (5,0–6,5)
mediano preživetje (meseči) (95 % IZ)	30,5 <sup>2</sup> (26,8–no)	22,1 <sup>2</sup> (17,6–28,9)

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

<sup>1</sup> celotna množica za analizo (z-namenom-zdravljenja)

<sup>2</sup> ocenjeno mediano preživetje

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

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

#### *Nedrobnocelični pljučni rak*

##### *Bolniki, predhodno zdravljeni s kemoterapijo z radioterapijo ali brez nje*

V študiji III. faze pri predhodno zdravljenih bolnikih sta bila čas do napredovanja (12,3 tedna v prim. s 7 tedni) in celotno preživetje z docetakselom v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> značilno daljša kot z najboljšo

podporno oskrbo. Tudi enoletni delež preživetja je bil z docetakselom značilno daljši (40 %) kot z najboljšo podporno oskrbo (16 %). Bolniki, zdravljeni z docetakselom v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>, so rabili manj morfinskih analgetikov (p < 0,01), nemorfinskih analgetikov (p < 0,01), drugih z boleznijo povezanih zdravil (p = 0,06) in radioterapije (p < 0,01) kot tisti, ki so bili deležni najboljše podporne oskrbe.

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

#### *Zdravilo Docetaxel Zentiva v kombinaciji s platinskimi zdravili pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo*

V študiji III. faze so 1.218 bolnikov z neresektabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v stadiju IIIB ali IV, ki so imeli zmogljivost po Karnofskem 70 % ali več in za to bolezen predhodno niso dobivali kemoterapije, randomizirali v tri skupine. Prva je na 3 tedne dobivala docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni infuziji, ki ji je takoj sledil cisplatin (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> v 30–60 minutah. Druga je na 3 tedne (TCis) dobivala docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni infuziji v kombinaciji s karboplatinom (AUC 6 mg/ml.min) v 30–60 minutah, tretja pa na 4 tedne (VCis) vinorelbin (V) 25 mg/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>.

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

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

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

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

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

#### Rak prostate

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

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> vsake 3 tedne, 10 ciklov.
- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> aplicirano tedensko prvih 5 tednov 6 tedenskega cikla, ki se ponovi v 5-ih ciklih.
- Mitoksantron 12 mg/m<sup>2</sup> vsake 3 tedne, 10 ciklov.

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

Pri bolnikih, ki so prejeli docetaksel vsake tri tedne so prikazali značilno daljše skupno preživetje v primerjavi s tistimi, ki so bili zdravljeni z mitoksantronom. Povečanje v preživetju opazovano pri roki tedenskega docetaksela ni bilo statistično značilno v primerjavi z mitoksantronomo kontrolno roko zdravljenja. Končna učinkovitost rok z docetaksel v primerjavi s kontrolno roko je povzeta v spodnji tabeli:

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

<sup>†</sup>Stratificiran log-rang test

\*Prag statistične značilnosti = 0,0175

\*\*PSA: prostatični specifični antigen

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

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

### Adenokarcinom želodca

Opravljen je bila multicentrična, odprta, randomizirana študija za oceno varnosti in učinkovitosti docetaksela pri zdravljenju bolnikov z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom na gastroezofagealnem prehodu, ki za metastatsko bolezen še niso prejeli kemoterapije. Skupaj je bilo zdravljenih 445 bolnikov z oceno zmogljivosti po Karnofskem > 70; prejeli so bodisi docetaksel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) v kombinaciji s cisplatinom (C) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) in 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m<sup>2</sup> na dan, 5 dni), bodisi cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> 1. 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 mediano število ciklov na bolnika 6 (razpon: od 1 do 16), v kraku s CF pa 4 (razpon: od 1 do 12). Glavno merilo učinkovitosti je bil čas do napredovanja (ČDN). V kraku s TCF se je tveganje za napredovanje zmanjšalo za 32,1 %, ČDN pa je bil ob tem značilno daljši (p = 0,0004). V kraku s TCF je bilo značilno daljše (p = 0,0201) tudi celotno preživetje, tveganje umrljivosti pa se je zmanjšalo za 22,7 %. Rezultate učinkovitosti povzema spodnja tabela:

Učinkovitost docetaksela pri zdravljenju bolnikov z adenokarcinomom želodca

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

\**nestratificirani log-rang test*

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

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

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

### Rak glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX323)

Varnost in učinkovitost docetaksela za indukcijsko zdravljenje bolnikov s skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenjevali v multicentrični odprti randomizirani študiji III. faze (TAX323). V tej študiji so 358 bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti po WHO 0 ali 1 randomizirali v enega od dveh terapevtskih krakov. Bolniki v kraku z docetakselom so prejeli docetaksel (T) 75 mg/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> na dan v obliki neprekinjene infuzije 5 dni. To shemo so uporabljali 4 cikle vsake 3 tedne, če so po 2 ciklih opazili vsaj majhen odziv ( $\geq 25$  % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije (z najkrajšim presledkom 4 tedne in najdaljšim presledkom 7 tednov) so bolniki, ki jim bolezen ni napredovala, 7 tednov dobivali radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (TPF/RT). Bolniki v primerjalnem kraku so dobili cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup>, ki mu je sledil 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> na dan 5 dni. To terapevtsko shemo so uporabljali vsake tri tedne za 4 cikle, če so po 2 ciklih opazili vsaj manjši odziv ( $\geq 25$  % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije, z minimalnim intervalom 4 tednov in maksimalnim intervalom 7 tednov, so bolniki, katerih bolezen ni napredovala, 7 tednov prejeli radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (PF/RT). Lokoregionalno terapijo z obsevanjem so aplicirali bodisi s konvecionalno frakcijo (1,8 Gy – 2,0 Gy enkrat na dan, 5 dni na teden v celotnem odmerku 66 do 70 Gy), ali s pospešenimi/ hiperfrakcioniranimi shemami obsevalnega zdravljenja (dvakrat na dan, z minimalnim intervalom med frakcijama 6 ur, 5 dni na teden). Za pospešene sheme so priporočili celotni odmerek 70 Gy, za hiperfrakcionirne sheme pa 74 Gy. Kirurška resekcija je bila dovoljena po kemoterapiji, pred radioterapijo ali po njej. Bolniki na kraku TPF so prejeli antibiotično profilakso s ciprofloksacinom v odmerku 500 mg peroralno

dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dne vsakega cikla, ali enakovredno profilakso. Primarni končni cilji v tej študiji, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), je bilo signifikantno daljše na kraku TPF kot na kraku PF,  $p = 0,0042$  (mediano PFS: 11,4 proti 8,3 meseca), celotni mediani čas spremljanja pa je bil 33,7 meseca. Tudi mediano celotno preživetje (OS) je bilo signifikantno daljše na kraku TPF kot na kraku PF (mediano OS: 18,6 proti 14,5 mesecev) z 28 % zmanjšanjem tveganja smrti,  $p = 0,0128$ . Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v spodnji tabeli:

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

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

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

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

\*\*Logrank test

\*\*\*Hi - kvadrat test

*Parametri kvalitete življenja*

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

*Parametri klinične koristnosti*

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

Mediani čas do prvega poslabšanja stanja zmogljivosti po WHO je bil signifikantno daljši v kraku 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 docetakselna za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenili v randomizirani multicentrični odprti študiji III. faze (TAX324). V tej študiji so 501 bolnika z lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po WHO randomizirali v enega od dveh krakov. Študijska populacija je obsegala bolnike s tehnično neresektibilno boleznijo, bolnike z majhno verjetnostjo kirurške ozdravitve in bolnike, ki so stremeli k ohranitvi organov. Vrednotenje učinkovitosti in varnosti je obravnavalo izključno točko preživetja, uspeha ohranitve organov ni obravnavalo. Bolniki v kraku z docetakselom so dobili docetaksel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> v intravenski infuziji 1. dan, 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. Cikluse so ponavljali 3 cikluse vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili kemoradioterapijo (KRT) po protokolu (TPF/KRT). Bolniki v primerjalnem kraku so dobivali cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji 1. dan in nato stalno intravensko infuzijo 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/dan od 1. do 5. dneva. Cikluse so ponavljali 3 cikluse vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili KRT po protokolu (PF/KRT).

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

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

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

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

\*Nekorigirani log-rang test

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

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

NP – ni podatka

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Docetaxel Zentiva 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  $\mu$ g/ml, ustrezna AUC pa 4,6 h. $\mu$ g/ml. Povprečni celotni telesni očistek je bil 21 l/h/m<sup>2</sup>, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa 113 l. Interindividualno variiranje celotnega telesnega očistka je bilo približno 50 %. Docetaksel je v več kot 95 % vezan na plazemske beljakovine.

## Izločanje

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

## 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 jetrne funkcije ( $\text{ALT}, \text{AST} \geq 1,5$ -kratna ULN hkrati z alkalno fosfatazo  $\geq 2,5$ -kratno ULN), 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 podatkov ni.

## Kombinirano zdravljenje

### *Doksorubicin*

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

### *Kapecitabin*

Študija I. faze za oceno učinka kapecitabina na farmakokinetiko docetaksela in obratno ni odkrila, da bi kapecitabin vplival na farmakokinetiko docetaksela ( $C_{\text{max}}$  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 zdraviladocetaksel, 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*

Opaziti ni bilo nobenih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Kancerogeni potencial docetaksela ni raziskan.

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

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

polisorbat 80  
brezvodni etanol  
citronska kislina

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprta viala  
3 leta

#### Viala po odprtju

Viala je namenjena za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

#### Potem, ko je zdravilo dodano v infuzijsko vrečko

Z mikrobiološkega stališča mora biti rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih in je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika.

Ko je zdravilo enkrat dodano v infuzijsko vrečko, je raztopina docetaksela stabilna 6 ur pri temperaturi do 25°C. Porabiti jo je potrebno v 6 urah (to vključuje tudi 1 uro infundiranja bolniku).

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 48 ur pri temperaturi 2 do 8°C, če je bila raztopina pripravljena v vrečki, ki ne vsebuje PVC.

Raztopina docetaksela je prenasočena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25°C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.  
Za pogoje shranjevanje raztopljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

15 ml viala iz prozornega stekla tipa I z modro aluminijasto zaporko in modro dvižno zaporko z 8 ml koncentrata.

Vsaka škatla vsebuje eno vialo.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

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

Docetaxel Zentiva je antineoplastično zdravilo in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med rokovanjem in pripravo raztopin zdravila Docetaxel Zentiva potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic.

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

### Priprava za intravensko aplikacijo

#### *Priprava raztopine za infundiranje*

**NE UPORABLJAJTE drugih zdravil z docetakselom, ki vsebujejo 2 viali (koncentrat in vehikel) z zdravilom (Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo 1 vialo).**

**Zdravilo Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml koncentrat za raztopino za infundiranje NE POTREBUJE predhodnega redčenja z vehiklom in je pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

Viala je namenjena za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj.

Če so viale shranjene v hladilniku, pustite potrebno število škatel koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila Docetaxel Zentiva pred uporabo 5 minut stati na temperaturi do 25°C. Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, je lahko potrebna več kot ena viala koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila Docetaxel Zentiva. S kalibrirano brizgo, opremljeno z iglo 21G, aseptično odvzemite potrebno količino koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila Docetaxel Zentiva.

**V zdravilu Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml vialah je koncentracija docetaksela 20 mg/ml.** Potrebno količino koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila Docetaxel Zentiva je treba vbrizgati preko ene injekcije (en odmerek) v 250-ml infuzijsko vrečko ali steklenico, ki vsebuje 5 % raztopino glukoze ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

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

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

Raztopino za infundiranje v infuzijski vrečki je treba uporabiti v 6 urah na temperaturi do 25°C, to vključuje tudi 1 uro infundiranja bolniku.

Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi raztopino za infundiranje zdravila Docetaxel Zentiva pred uporabo pregledati; če vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10, Češka

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/07/384/005

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

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom: 20 April 2007

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 20 April 2012

**10. DATUM ZADNJE 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 SERIJE**
- B. POGOJI IN OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

Natisnjeno navodilo za uporabo mora vsebovati ime in naslov izdelovalca odgovornega za sproščanje serije.

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

izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **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 portal 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 / Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml

### 1. IME ZDRAVILA

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
docetaksel

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela v obliki trihidrata.

Ena viala z 1 ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: polisorbat 80, brezvodni etanol (za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo) in citronska kislina.

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje  
1 viala

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

#### **Pripravljen za dodatek raztopini za infundiranje.**

OPOZORILO: Odzemite potrebno količino tega koncentrata docetaksela (**20 mg/ml**) iz viala in ga dodajte neposredno v raztopino za infundiranje. Glejte priložena navodila za pripravo.

Viala za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Intravenska uporaba.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

#### CITOTOKSIČNO

Zdravilo je potrebno aplicirati pod nadzorom zdravnika, izkušenega na področju uporabe citotoksičnih

zdravil.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Rok uporabnosti v infuzijski vrečki: glejte navodilo.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25°C.

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**

Neporabljeno vsebino ustrezno zavržite v skladu z lokalnimi zahtevami.

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

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

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/07/384/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

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

Navedba smiselno ni potrebna.

<b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b>
--

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH  
NALEPKA NA VIALI/ Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml**

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

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml sterilni koncentrat

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**

**6. DRUGI PODATKI**

Vsebuje brezvodni etanol (glejte navodilo za uporabo)

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**  
**ŠKATLA / Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml**

**1. IME ZDRAVILA**

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
docetaksel

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela v obliki trihidrata.

Ena viala s 4 ml koncentrata vsebuje 80 mg docetaksela.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: polisorbit 80, brezvodni etanol (za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo) in citronska kislina.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje  
1 viala

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

**Pripravljeno za dodatek raztopini za infundiranje.**

**OPOZORILO:** Odzemite potrebno količino tega koncentrata docetaksela (**20 mg/ml**) iz viala in ga dodajte neposredno v raztopino za infundiranje. Glejte priložena navodila za pripravo.

Viala za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Intravenska uporaba.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**CITOTOKSIČNO**

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

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Rok uporabnosti v infuzijski vrečki: glejte navodilo.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25°C.

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**

Neporabljeno vsebino ustrezno zavržite v skladu z lokalnimi zahtevami.

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

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

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/07/384/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

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

Navedba smiselno ni potrebna.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

Navedba smiselno ni potrebna.

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

**NALEPKA NA VIALI / Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml**

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

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml sterilni koncentrat

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**

**6. DRUGI PODATKI**

Vsebuje brezvodni etanol (glejte navodilo za uporabo)

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA / Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml

### 1. IME ZDRAVILA

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
docetaksel

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela v obliki trihidrata.  
Ena viala z 8 ml koncentrata vsebuje 160 mg docetaksela.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: polisorbat 80, brezvodni etanol (za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo) in citronska kislina.

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje  
1 viala

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

#### **Pripravljen za dodatek raztopini za infundiranje.**

**OPOZORILO:** Odzemite potrebno količino tega koncentrata docetaksela (**20 mg/ml**) iz viala in ga dodajte neposredno v raztopino za infundiranje. Glejte priložena navodila za pripravo.

Viala za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Intravenska uporaba.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

#### **CITOTOKSIČNO**

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

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Rok uporabnosti v infuzijski vrečki: glejte navodilo.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25°C.

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**

Neuporabljeno vsebino ustrezno zavržite v skladu z lokalnimi zahtevami.

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

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

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/07/384/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

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

Navedba smiselno ni potrebna.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

Navedba smiselno ni potrebna.

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

**NALEPKA NA VIALI/ Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml**

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

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml sterilni koncentrat

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**

**6. DRUGI PODATKI**

Vsebuje brezvodni etanol (glejte navodilo za uporabo)

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

**Navodilo za uporabo**  
**Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje**  
**docetaksel**

---

**Pred začetkom uporabo zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z 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 Docetaxel Zentiva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Docetaxel Zentiva
3. Kako uporabljati zdravilo Docetaxel Zentiva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Docetaxel Zentiva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

**1. Kaj je zdravilo Docetaxel Zentiva in za kaj ga uporabljamo**

To zdravilo se imenuje Docetaxel Zentiva. Njegovo splošno ime je docetaksel. Docetaksel je snov, pridobljena iz iglic tise.

Docetaksel spada v skupino zdravil proti raku, imenovanih taksoidi.

Zdravnik vam je zdravilo Docetaxel Zentiva predpisal 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 Docetaxel Zentiva uporablja sam ali v kombinaciji z doksorubicinom ali trastuzumabom ali kapecitabinom.
- Za zdravljenje zgodnjega raka dojke s prizadetostjo bezgavk ali brez prizadetosti bezgavk se zdravilo Docetaxel Zentiva lahko aplicira v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom.
- Za zdravljenje pljučnega raka se zdravilo Docetaxel Zentiva lahko uporablja sam ali v kombinaciji s cisplatinom.
- Za zdravljenje raka prostate se zdravilo Docetaxel Zentiva lahko uporablja v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom.
- Za zdravljenje metastatskega raka želodca se zdravilo Docetaxel Zentiva uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.
- Za zdravljenje raka glave in vratu se zdravilo Docetaxel Zentiva uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.

**2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Docetaxel Zentiva**

**Zdravila Docetaxel Zentiva ne smete dobiti:**

- če ste alergični na (preobčutljivi za) docetaksel ali katero koli sestavino zdravila Docetaksel Zentiva (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 Zentiva boste opravili preiskave krvi za ugotovitev, ali imate dovolj krvnih celic in zadostno delovanje jeter, da lahko dobite zdravilo Docetaxel Zentiva . Če imate spremenjeno število belih krvnih celic, se lahko pojavijo zvišana 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/kratka sapa ali kašelj), takoj obvestite svojega zdravnika, medicinsko sestro ali bolnišničnega farmacevta. Vaš zdravnik se bo morda odločil prekiniti zdravljenje.

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

Med zdravljenjem boste morda prejeli druga zdravila za ohranjanje števila krvnih celic.

Zdravilo Docetaxel Zentiva vsebuje alkohol. posvetujte se s svojim zdravnikom, če ste odvisni od alkohola, imate epilepsijo ali okvaro jeter. Glejte tudi poglavje »Zdravilo Docetaxel Zentiva vsebuje etanol (alkohol)«.

## **Druga zdravila in zdravilo Docetaxel Zentiva**

Obvestite svojega zdravnika ali bolnišničnega farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Bodisi zdravilo Docetaxel Zentiva bodisi 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 Zentiva NE smete dobiti, če ste noseči, razen če vam vaš zdravnik ne odredi drugače.

Med zdravljenjem z zdravilom Docetaxel Zentiva ne smete zanositi in morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito, ker zdravilo Docetaxel Zentiva lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Če med zdravljenjem zanosite, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Med zdravljenjem z zdravilom Docetaxel Zentiva ne smete dojiti.

Če ste moški, ki se zdravi z zdravilom Docetaxel Zentiva 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 Zentiva vsebuje etanol (alkohol).**

Zdravilo vsebuje 50 vol % brezvodnega etanola (alkohol), kar ustreza 359 mg brezvodnega etanola na vialo; kar ustreza 10 ml piva ali 4 ml vina.

Škodljivo je za osebe, 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 Docetaxel Zentiva**

Zdravilo Docetaxel Zentiva 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.

### **Postopek in pot uporabe**

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

### **Pogostnost uporabe**

Praviloma morate infuzijo dobivati enkrat na 3 tedne.

Zdravnik bo morda spremenil odmerek in pogostnost odmerjanja glede na izvide vaših preiskav krvi, vaše splošno stanje in vaš odziv na zdravilo Docetaxel Zentiva. Še zlasti morate zdravniku povedati, če se pojavijo driska, razjede v ustih, občutek otrplosti ali mravljinčenja ali zvišana telesna temperatura. Zdravniku izročite tudi izvide preiskav krvi. Te informacije bodo zdravniku pomagale pri odločitvi, ali je odmerek treba zmanjšati. Če imate glede uporabe tega zdravila še kakšna vprašanja, vprašajte zdravnika ali bolnišničnega farmacevta.

## **4. Možni neželeni učinki**

Tako kot vsa zdravila, ima lahko tudi zdravilo Docetaxel Zentiva 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 poročani neželeni učinki zdravila Docetaxel Zentiva samega so: zmanjšanje števila rdečih ali belih krvnih celic, alopecija, slabost, bruhanje, razjede v ustih, driska in utrujenost.

Izrazitost neželenih učinkov zdravila Docetaxel Zentiva se lahko poveča, če dobivate zdravilo Docetaxel Zentiva v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki.

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

- zardevanje, kožne reakcije, srbenje
- tiščanje v prsih, težko dihanje
- zvišana 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 Docetaxel Zentiva se lahko pojavi naslednje in pogostnost se lahko razlikuje glede na kombinacijo zdravil, ki so uporabljena:

**Zelo pogosto** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), belih krvnih celic (ki so pomembne za premagovanje okužbe) in trombocitov
- zvišana telesna temperatura: če se vam to zgodi, morate nemudoma povedati zdravniku
- alergijske reakcije, kot 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 limfatične 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, zaprtje
- 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 podplatov, ki lahko povzroči olupljenje 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.

**Pogosto** (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
- zvečanje jetrnih encimov (zato so potrebne redne preiskave krvi).

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

- omedlevica
- na mestu injiciranja, kožne reakcije, flebitis (vnetje vene) ali otekanje
- krvni strdki
- akutna mieloična levkemija in mielodisplastični sindrom (vrsti krvnega raka) se lahko pojavita pri bolnikih, ki se zdravijo z docetaxelom 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 docetaxelom uporablja sočasno z radioterapijo)
- pljučnica (okužba pljuč)
- pljučna fibroza (brazgotinjenje in zadebelitve v pljučih, težko dihanje/kratka sapa)
- 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 docetaxelom v kombinaciji z nekaterimi drugimi zdravili proti raku.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z 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 Zentiva**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je označen na zunanji ovojnini in na nalepki poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan

navedenega meseca.

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Z mikrobiološkega stališča mora biti rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzarovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Vialo uporabite takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

Zdravilo uporabite takoj potem, ko je dodano v infuzijsko vrečko. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Čas običajno ne sme preseči 4 ure na temperaturi do 25°C; to vključuje tudi enourno infundiranje.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 48 ur pri temperaturi 2 do 8°C, če je bila raztopina pripravljena v vrečki, ki ne vsebuje PVC.

Raztopina docetaksela je prenasičena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.

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

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

### **Kaj vsebuje zdravilo Docetaxel Zentiva**

Zdravilna učinkovina je docetaxel (v obliki trihidrata). 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg docetaksela v obliki trihidrata.

Pomožne snovi so polisorbat 80, brezvodni etanol (glejte poglavje 2) in citronska kislina.

### **Izgled zdravila in vsebina pakiranja**

Zdravilo Docetaxel Zentiva koncentrat za raztopino za infundiranje je bledorumena do rjavkastorumena raztopina.

Koncentrat je opremljen v 7-ml prozorni brezbarvni viali iz stekla tipa I z zeleno aluminijasto zaporko in z zeleno dvižno zaporko.

Vsaka škatla vsebuje 1 vialo z 1 ml koncentrata (20 mg docetaksela).

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

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Češka

### **Izdelovalec**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst

65926 Frankfurt am Main

Nemčija

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

**België/Belgique/Belgien**

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

#### **България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 2 805 72 08  
PV-Bulgaria@zentiva.com

#### **Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

#### **Danmark**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

#### **Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

#### **Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

#### **Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

#### **España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

#### **France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

#### **Hrvatska**

Zentiva, k.s.  
Tel: +385 155 17 772  
PV-Croatia@zentiva.com

#### **Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 766 803 944  
PV-Ireland@zentiva.com

#### **Ísland**

Zentiva, k.s.  
Sími: +354 539 0650

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

#### **Magyarország**

Zentiva, k.s.  
Tel.: +36 165 55 722  
PV-Hungary@zentiva.com

#### **Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 82 052  
PV-Malta@zentiva.com

#### **Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

#### **Norge**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

#### **Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

#### **Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

#### **Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

#### **România**

S.C. ZENTIVA S.A.  
Tel: +40 021 317 31 36  
PV-Romania@zentiva.com

#### **Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

#### **Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010

PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
+39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva, k.s.  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva, k.s.  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom**

Zentiva Pharma UK Limited  
Tel: +44 (0) 845 372 7101  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

## **NAVODILA ZA UPORABO GLEDE PRIPRAVE KONCENTRATA ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE ZDRAVILA DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml**

---

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

### Priporočila za varno ravnanje

Zdravilo Docetaxel Zentiva je antineoplastično zdravilo in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med rokovanjem z njim in med pripravo njegovih raztopin potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic.

Če pride koncentrat ali raztopina za infundiranje zdravila Docetaxel Zentiva v stik s kožo, jo je treba takoj in temeljito umiti z milom in vodo. Če pride v stik s sluznico, jo nemudoma in temeljito umijte z vodo.

### Priprava za intravensko uporabo

#### Priprava raztopine za infundiranje

**NE UPORABLJAJTE drugih zdravil, ki vsebujejo docetaksel z 2 vialama (koncentrat in vehikel) s tem zdravilom (Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo 1 vialo).**

**Zdravilo Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje NE POTREBUJE predhodnega redčenja z vehiklom in je pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

- Viala je namenjena za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika. Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, je lahko potrebna več kot ena viala koncentrata za raztopino za infundiranje. Primer: za odmerek 140 mg docetaksela bi potrebovali 7 ml koncentrata docetaksela za raztopino.
- S kalibrirano brizgo, opremljeno z iglo 21G, aseptično odvzemite potrebno količino koncentrata za raztopino za injiciranje.

**V viali, ki vsebuje zdravilo Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml, je koncentracija docetaksela 20 mg/ml.**

- Potem jo vbrizgajte preko ene injekcije (en odmerek) v 250-ml infuzijsko vrečko ali steklenico, ki vsebuje 5 % raztopino glukoze ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Če je potreben odmerek večji od 190 mg docetaksela, uporabite več infuzijskega vehikla, tako da končna koncentracija v raztopini za infundiranje ne preseže 0,74 mg docetaksela/ml.
- Infuzijsko vrečko ali steklenico ročno premešajte z nagibanjem sem in tja.
- Z mikrobiološkega stališča mora biti rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzarovanih in preverjenih aseptičnih pogojih in raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Ko je zdravilo enkrat dodano v infuzijsko vrečko, je raztopina docetaksela stabilna 6 ur pri temperaturi do 25°C. Porabiti jo je potrebno v 6 urah (to vključuje tudi 1 uro infundiranja bolniku).  
Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 48 ur pri temperaturi 2 do 8°C, če je bila raztopina pripravljena v vrečki, ki ne vsebuje PVC.  
Raztopina docetaksela je prenasočena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.
- Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi raztopino za infundiranje pred uporabo pregledati; če vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.

### Odlaganje

Vse materiale, uporabljene pri razredčenju in dajanju zdravila, 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. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

**Navodilo za uporabo**  
**Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje**  
**docetaksel**

---

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

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

**Kaj vsebuje navodilo vsebuje:**

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

**1. Kaj je zdravilo Docetaxel Zentiva in za kaj ga uporabljamo**

To zdravilo se imenuje Docetaxel Zentiva. Njegovo splošno ime je docetaksel. Docetaksel je snov, pridobljena iz iglic tise.

Docetaksel spada v skupino zdravil za zdravljenje, imenovanih taksonidi.

Zdravnik vam je zdravilo Docetaxel Zentiva predpisal 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 Docetaxel Zentiva uporablja sam ali v kombinaciji z doksorubicinom ali trastuzumabom ali kapecitabinom.
- Za zdravljenje zgodnjega raka dojke s prizadetostjo bezgavk ali brez prizadetosti bezgavk se zdravilo Docetaxel Zentiva lahko aplicira v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom.
- Za zdravljenje pljučnega raka se zdravilo Docetaxel Zentiva lahko uporablja sam ali v kombinaciji s cisplatinom.
- Za zdravljenje raka prostate se zdravilo Docetaxel Zentiva lahko uporablja v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom.
- Za zdravljenje metastatskega raka želodca se zdravilo Docetaxel Zentiva uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.
- Za zdravljenje raka glave in vratu se zdravilo Docetaxel Zentiva uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.

**2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Docetaxel Zentiva**

**Zdravila Docetaxel Zentiva ne smete dobiti:**

- če ste alergični na (preobčutljivi za) docetaksel ali katerikoli sestavino zdravila Docetaksel Zentiva (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 Zentiva boste opravili preiskave krvi za ugotovitev, ali imate dovolj krvnih celic in zadostno delovanje jeter, da lahko dobite zdravilo Docetaxel Zentiva . Če imate spremenjeno število belih krvnih celic, se lahko pojavijo zvišana 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/kratka sapa ali kašelj), takoj obvestite svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta. Vaš zdravnik se bo morda odločil prekiniti zdravljenje.

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

Med zdravljenjem boste morda prejeli druga zdravila za ohranjanje števila krvnih celic.

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

## **Druga zdravila in zdravilo Docetaxel Winthrop**

Obvestite svojega zdravnika ali bolnišničnega farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Bodisi zdravilo Docetaxel Zentiva bodisi 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 Zentiva NE smete dobiti, če ste noseči, razen če vam vaš zdravnik ne odredi drugače.

Med zdravljenjem z zdravilom Docetaxel Zentiva ne smete zanositi in morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito, ker zdravilo Docetaxel Zentiva lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku.

Če med zdravljenjem zanosite, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Med zdravljenjem z zdravilom Docetaxel Zentiva ne smete dojiti.

Če ste moški, ki se zdravi z zdravilom Docetaxel Zentiva je priporočljivo, da ne zaplodite otroka me

dzdravljenjem 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 Zentiva vsebuje etanol (alkohol).**

Zdravilo vsebuje 50 vol % brezvodnega etanola (alkohol), kar ustreza 1,58 g brezvodnega etanola na vialo; kar ustreza 40 ml piva ali 17 ml vina.

Škodljivo je za osebe, 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 Docetaxel Winthrop**

Zdravilo Docetaxel Zentiva 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.

### **Postopek in pot uporabe**

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

### **Pogostnost uporabe**

Praviloma morate infuzijo dobivati enkrat na 3 tedne.

Zdravnik bo morda spremenil odmerek in pogostnost odmerjanja glede na izvide vaših preiskav krvi, vaše splošno stanje in vaš odziv na zdravilo Docetaxel Zentiva. Še zlasti morate zdravniku povedati, če se pojavijo driska, razjede v ustih, občutek otrplosti ali mravljinčenja ali zvišana telesna temperatura. Zdravniku izročite tudi izvide preiskav krvi. Te informacije bodo zdravniku pomagale pri odločitvi, ali je odmerek treba zmanjšati. Če imate glede uporabe tega zdravila še kakšna vprašanja, vprašajte zdravnika ali bolnišničnega farmacevta.

## **4. Možni neželeni učinki**

Tako 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 poročani neželeni učinki zdravila Docetaxel Zentiva samega so: zmanjšanje števila rdečih ali belih krvnih celic, alopecija, slabost, bruhanje, razjede v ustih, driska in utrujenost.

Izrazitost neželenih učinkov zdravila Docetaxel Zentiva se lahko poveča, če dobivate zdravilo Docetaxel Zentiva v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki.

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

- zardevanje, kožne reakcije, srbenje
- tiščanje v prsih, težko dihanje
- zvišana 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 Docetaxel Zentiva se lahko pojavi naslednje in pogostnost se lahko razlikuje glede na kombinacijo zdravil, ki so uporabljena:

**Zelo pogosto** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), belih krvnih celic (ki so pomembne za premagovanje okužbe) in trombocitov
- zvišana telesna temperatura: če se vam to zgodi, morate nemudoma povedati zdravniku
- alergijske reakcije, kot 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 limfatične 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, zaprtje
- bolečine v trebuhu
- želodčne težave
- kratkotrajna 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 podplatov, ki lahko povzroči olupljenje 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.

**Pogosto** (pojavijo 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
- zvečanje jetrnih encimov (zato so potrebne redne preiskave krvi).

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

- omedlevica
- na mestu injiciranja, kožne reakcije, flebitis (vnetje vene) ali otekanje
- 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, težko dihanje/kratka sapa)
- 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 katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z 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 Winthrop**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je označen na zunanji ovojnini in na nalepki poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25°C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Vialo uporabite takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

Z mikrobiološkega stališča mora biti rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Zdravilo uporabite takoj potem, ko je dodano v infuzijsko vrečko. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. čas običajno ne sme preseči 4 ure na temperaturi do 25°C; to vključuje tudi enourno infundiranje.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 48 ur pri temperaturi 2 do 8°C, če je bila raztopina pripravljena v vrečki, ki ne vsebuje PVC.

Raztopina docetaksela je prenasičena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.

Neuporabljeno vsebino zavrzite ustrezno v skladu z lokalnimi zahtevami.

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

### **Kaj vsebuje zdravilo Docetaxel Zentiva**

Zdravilna učinkovina je docetaxel (v obliki trihidrata). En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg docetaksela v obliki trihidrata.  
Pomožne snovi so polisorbat 80, brezvodni etanol (glejte poglavje 2) in citronska kislina.

### **Izgled zdravila in vsebina pakiranja**

Zdravilo Docetaxel Zentiva koncentrat za raztopino za infundiranje je bledorumena do rjavkastorumena raztopina.

Koncentrat je opremljen v 7-ml prozorni brezbarvni viali iz stekla tipa I z rdečo aluminijasto zaporko in s škrlatno dvižno zaporko.

Vsaka škatla vsebuje 1 vialo s 4 ml koncentrata (80 mg docetaksela).

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

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

### **Izdelovalec**

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

### **Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 2 805 72 08  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva, k.s.  
Tel: +385 155 17 772  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 766 803 944  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva, k.s.  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia****Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva, k.s.  
Tel.: +36 165 55 722  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 82 052  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

S.C. ZENTIVA S.A.  
Tel: +40 021 317 31 36  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Italia S.r.l.  
+39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

Zentiva, k.s.  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva, k.s.  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom**

Zentiva Pharma UK Limited  
Tel: +44 (0) 845 372 7101  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

## **NAVODILA ZA UPORABO GLEDE PRIPRAVE KONCENTRATA ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE ZDRAVILA DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml**

---

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

### Priporočila za varno ravnanje

Zdravilo Docetaxel Zentiva je antineoplastično zdravilo in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med rokovanjem z njim in med pripravo njegovih raztopin potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic.

Če pride koncentrat ali raztopina za infundiranje zdravila Docetaxel Zentiva v stik s kožo, jo je treba takoj in temeljito umiti z milom in vodo. Če pride v stik s sluznico, jo nemudoma in temeljito umijte z vodo.

### Priprava za intravensko uporabo

#### Priprava raztopine za infundiranje

**NE UPORABLJAJTE drugih zdravil, ki vsebujejo docetaksel z 2 vialama (koncentrat in vehikel) s tem zdravilom (Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo 1 vialo).**

**Zdravilo Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje NE POTREBUJE predhodnega redčenja z vehiklom in je pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

- Viala je namenjena za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika. Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, je lahko potrebna več kot ena viala koncentrata za raztopino za infundiranje. Primer: za odmerek 140 mg docetaksela bi potrebovali 7 ml koncentrata docetaksela za raztopino.
- S kalibrirano brizgo, opremljeno z iglo 21G, aseptično odvzemite potrebno količino koncentrata za raztopino za injiciranje.

**V viali, ki vsebuje zdravilo Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml, je koncentracija docetaksela 20 mg/ml.**

- Potem jo vbrizgajte v 250-ml infuzijsko vrečko ali steklenico, ki vsebuje 5 % raztopino glukoze ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Če je potreben odmerek večji od 190 mg docetaksela, uporabite več infuzijskega vehikla, tako da končna koncentracija v raztopini za infundiranje ne preseže 0,74 mg docetaksela/ml.
- Infuzijsko vrečko ali steklenico ročno premešajte z nagibanjem sem in tja.
- Z mikrobiološkega stališča mora biti rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih in raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Ko je zdravilo enkrat dodano v infuzijsko vrečko, je raztopina docetaksela stabilna 6 ur pri temperaturi do 25°C. Porabiti jo je potrebno v 6 urah (to vključuje tudi 1 uro infundiranja bolniku).  
Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 48 ur pri temperaturi 2 do 8°C, če je bila raztopina pripravljena v vrečki, ki ne vsebuje PVC.  
Raztopina docetaksela je prenasočena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.
- Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi raztopino za infundiranje pred uporabo pregledati; če vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.

### Odlaganje

Vse materiale, uporabljene pri razredčenju in dajanju zdravila, 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**  
**Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml koncentrat za raztopino za infundiranje**  
**docetaksel**

---

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

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

**Kaj vsebuje navodilo:**

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

**1. Kaj je zdravilo Docetaxel Zentiva in za kaj ga uporabljamo**

To zdravilo se imenuje Docetaxel Zentiva. Njegovo splošno ime je docetaksel. Docetaksel je snov, pridobljena iz iglic tise.

Docetaksel spada v skupino zdravil za zdravljenje raka, imenovanih taksoidi.

Zdravnik vam je zdravilo Docetaxel Zentiva predpisal 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 Docetaxel Zentiva uporablja sam ali v kombinaciji z doksorubicinom ali trastuzumabom ali kapecitabinom.
- Za zdravljenje zgodnjega raka dojke s prizadetostjo bezgavk ali brez prizadetosti bezgavk se zdravilo Docetaxel Zentiva lahko aplicira v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom.
- Za zdravljenje pljučnega raka se zdravilo Docetaxel Zentiva lahko uporablja sam ali v kombinaciji s cisplatinom.
- Za zdravljenje raka prostate se zdravilo Docetaxel Zentiva lahko uporablja v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom.
- Za zdravljenje metastatskega raka želodca se zdravilo Docetaxel Zentiva uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.
- Za zdravljenje raka glave in vratu se zdravilo Docetaxel Zentiva uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.

**2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Docetaxel Winthrop**

**Zdravila Docetaxel Zentiva ne smete dobiti:**

- če ste alergični na (preobčutljivi za) docetaksel ali katerikoli sestavino zdravila Docetaxel Zentiva (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 Zentiva boste opravili preiskave krvi za ugotovitev, ali imate dovolj krvnih celic in zadostno delovanje jeter, da lahko dobite zdravilo Docetaxel Zentiva. Če imate spremenjeno število belih krvnih celic, se lahko pojavijo zvišana 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 akune težave s pljuči ali pride do poslabšanja simptomov (povišana telesna temperatura, težko dihanje/kratka sapa ali kašelj), takoj obvestite svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta. Vaš zdravnik se bo morda odločil prekiniti zdravljenje.

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

Med zdravljenjem boste morda prejeli druga zdravila za ohranjanje števila krvnih celic.

Zdravilo Docetaxel Zentiva vsebuje alkohol. posvetujte se s svojim zdravnikom, če ste odvisni od alkohola, imate epilepsijo ali okvaro jeter. Glejte tudi poglavje »Zdravilo Docetaxel Zentiva vsebuje etanol (alkohol)«.

## **Druga zdravila in zdravilo Docetaxel Winthrop**

Obvestite svojega zdravnika ali bolnišničnega farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Bodisi zdravilo Docetaxel Zentiva bodisi 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 Zentiva **NE** smete dobiti, če ste noseči, razen če vam vaš zdravnik ne odredi drugače.

Med zdravljenjem z zdravilom Docetaxel Zentiva ne smete zanositi in morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito, ker zdravilo Docetaxel Zentiva lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku.

Če med zdravljenjem zanosite, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Med zdravljenjem z zdravilom Docetaxel Zentiva ne smete dojeti.

Če ste moški, ki se zdravi z zdravilom Docetaxel Zentiva 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 Zentiva vsebuje etanol (alkohol).**

Zdravilo vsebuje 50 vol % brezvodnega etanola (alkohol), kar ustreza 3,16 g brezvodnega etanola na vialo; kar ustreza 80 ml piva ali 33 ml vina.

Škodljivo je za osebe, 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 Docetaxel Winthrop**

Zdravilo Docetaxel Zentiva 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.

### **Postopek in pot uporabe**

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

### **Pogostnost uporabe**

Praviloma morate infuzijo dobivati enkrat na 3 tedne.

Zdravnik bo morda spremenil odmerek in pogostnost odmerjanja glede na izvide vaših preiskav krvi, vaše splošno stanje in vaš odziv na zdravilo Docetaxel Zentiva. Še zlasti morate zdravniku povedati, če se pojavijo driska, razjede v ustih, občutek otrplosti ali mravljinčenja ali zvišana telesna temperatura. Zdravniku izročite tudi izvide preiskav krvi. Te informacije bodo zdravniku pomagale pri odločitvi, ali je odmerek treba zmanjšati. Če imate glede uporabe tega zdravila še kakšna vprašanja, vprašajte zdravnika ali bolnišničnega farmacevta.

## **4. Možni neželeni učinki**

Tako 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 poročani neželeni učinki zdravila Docetaxel Zentiva samega so: zmanjšanje števila rdečih ali belih krvnih celic, alopecija, slabost, bruhanje, razjede v ustih, driska in utrujenost.

Izrazitost neželenih učinkov zdravila Docetaxel Zentiva se lahko poveča, če dobivate zdravilo Docetaxel Zentiva v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki.

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

- zardevanje, kožne reakcije, srbenje
- tiščanje v prsih, težko dihanje
- zvišana 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 Docetaxel Zentiva se lahko pojavi naslednje in pogostnost se lahko razlikuje glede na kombinacijo zdravil, ki so uporabljena:

**Zelo pogosto** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), belih krvnih celic (ki so pomembne za premagovanje okužbe) in trombocitov
- zvišana telesna temperatura: če se vam to zgodi, morate nemudoma povedati zdravniku
- alergijske reakcije, kot 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 limfatične 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, zaprtje
- 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 podplatov, ki lahko povzroči olupljenje 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.

**Pogosto** (pojavijo 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
- zvečanje jetrnih encimov (zato so potrebne redne preiskave krvi).

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

- omedlevica
- na mestu injiciranja, kožne reakcije, flebitis (vnetje vene) ali otekanje
- 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, težko dihanje/kratka sapa)
- 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 katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z 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 Winthrop**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je označen na zunanji ovojnini in na nalepki poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Z mikrobiološkega stališča mora biti rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzarovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Vialo uporabite takoj po odprtju, če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

Zdravilo uporabite takoj potem, ko je dodano v infuzijsko vrečko. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Čas običajno ne sme preseči 4 ure na temperaturi do 25°C; to vključuje tudi enourno infundiranje.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 48 ur pri temperaturi 2 do 8°C, če je bila raztopina pripravljena v vrečki, ki ne vsebuje PVC.

Raztopina docetaksela je prenasočena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.

Neuporabljeno vsebino zavrzite ustrezno v skladu z lokalnimi zahtevami.

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

### **Kaj vsebuje zdravilo Docetaxel Zentiva**

- Zdravilna učinkovina je docetaksel (v obliki trihidrata). 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg docetaksela v obliki trihidrata.
- Pomožne snovi so polisorbit 80, brezvodni etanol (glejte poglavje 2) in citronska kislina.

### **Izgled zdravila in vsebina pakiranja**

Zdravilo Docetaxel Zentiva koncentrat za raztopino za infundiranje je bledorumena do rjavkastorumena raztopina.

Koncentrat je opremljen v 15-ml prozorni brezbarvni viali iz stekla tipa I z modro aluminijasto zaporko in z modro dvižno zaporko.

Vsaka škatla vsebuje 1 vialo z 8 ml koncentrata (160 mg docetaksela).

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

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

### **Izdelovalec**

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

### **Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

### **България**

### **Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 2 805 72 08  
PV-Bulgaria@zentiva.com

### **Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

### **Danmark**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

### **Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

### **Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

### **Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

### **España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

### **France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

### **Hrvatska**

Zentiva, k.s.  
Tel: +385 155 17 772  
PV-Croatia@zentiva.com

### **Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 766 803 944  
PV-Ireland@zentiva.com

### **Ísland**

Zentiva, k.s.  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

### **Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
+39-02-38598801

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

### **Magyarország**

Zentiva, k.s.  
Tel.: +36 165 55 722  
PV-Hungary@zentiva.com

### **Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 82 052  
PV-Malta@zentiva.com

### **Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

### **Norge**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

### **Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

### **Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

### **Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

### **România**

S.C. ZENTIVA S.A.  
Tel: +40 021 317 31 36  
PV-Romania@zentiva.com

### **Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

### **Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

### **Suomi/Finland**

Zentiva, k.s.  
Puh/Tel: +358 942 598 648

PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.

Τηλ: +357 240 30 144

PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva, k.s.

Tel: +46 840 838 822

PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom**

Zentiva Pharma UK Limited

Tel: +44 (0) 845 372 7101

PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

## **NAVODILA ZA UPORABO GLEDE PRIPRAVE KONCENTRATA ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE ZDRAVILA DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml**

---

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

### Priporočila za varno ravnanje

Docetaxel je antineoplastično zdravilo in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med rokovanjem z njim in med pripravo njegovih raztopin potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic.

Če pride koncentrat ali raztopina za infundiranje zdravila Docetaxel Zentiva v stik s kožo, jo je treba takoj in temeljito umiti z milom in vodo. Če pride v stik s sluznico, jo nemudoma in temeljito umijte z vodo.

### Priprava za intravensko uporabo

#### Priprava raztopine za infundiranje

**NE UPORABLJAJTE drugih zdravil, ki vsebujejo docetaksel z 2 vialama (koncentrat in vehikel) s tem zdravilom (Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo 1 vialo).**

**Zdravilo Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml koncentrat za raztopino za infundiranje NE POTREBUJE predhodnega redčenja z vehiklom in je pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

- Viala je namenjena za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika. Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, je lahko potrebna več kot ena viala koncentrata za raztopino za infundiranje. Primer: za odmerek 140 mg docetaksela bi potrebovali 7 ml koncentrata docetaksela za raztopino.
- S kalibrirano brizgo, opremljeno z iglo 21G, aseptično odvzemite potrebno količino koncentrata za raztopino za injiciranje.

**V viali, ki vsebuje zdravilo Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml, je koncentracija docetaksela 20 mg/ml.**

- Potem jo vbrizgajte preko ene injekcije (en odmerek) v 250-ml infuzijsko vrečko ali steklenico, ki vsebuje 5 % raztopino glukoze ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Če je potreben odmerek večji od 190 mg docetaksela, uporabite več infuzijskega vehikla, tako da končna koncentracija v raztopini za infundiranje ne preseže 0,74 mg docetaksela/ml.
- Infuzijsko vrečko ali steklenico ročno premešajte z nagibanjem sem in tja.
- Z mikrobiološkega stališča mora biti rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzarovanih in preverjenih aseptičnih pogojih in raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Ko je zdravilo enkrat dodano v infuzijsko vrečko, je raztopina docetaksela stabilna 6 ur pri temperaturi do 25°C. Porabiti jo je potrebno v 6 urah (to vključuje tudi 1 uro infundiranja bolniku).  
Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 48 ur pri temperaturi 2 do 8°C, če je bila raztopina pripravljena v vrečki, ki ne vsebuje PVC.  
Raztopina docetaksela je prenasičena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.
- Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi raztopino za infundiranje pred uporabo pregledati; če vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.

### Odlaganje

Vse materiale, uporabljene pri razredčenju in dajanju zdravila, 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.