

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

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

## 1. IME ZDRAVILA

Taxespira20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
Taxespira80 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
Taxespira120 mg/6 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela (v obliki trihidrata).

### 20 mg/ 1 ml

Ena viala z 1 ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela.

### 80 mg/ 4 ml

Ena viala s 4 ml koncentrata vsebuje 80 mg docetaksela.

### 120 mg/6 ml

Ena viala s 6 ml koncentrata vsebuje 120 mg docetaksela.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

#### 20 mg/1 ml

Ena 1 ml viala koncentrata vsebuje 0,5 ml brezvodnega etanola (395 mg).

#### 80 mg/4 ml

Ena 4 ml viala koncentrata vsebuje 2 ml brezvodnega etanola (1580 mg).

#### 120 mg/6 ml

Ena 6 ml viala koncentrata vsebuje 3 ml brezvodnega etanola (2370 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Koncentrat je blede rumena do rjavo-rumena raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Rak dojke

Zdravilo Taxespiraje v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom indicirano za adjuvantno zdravljenje bolnic:

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

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

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

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

Zdravilo Taxespiraje indicirano 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 Taxespirav kombinaciji s kapecitabinom je indicirano za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke po neuspehu citotoksične kemoterapije. Predhodna kemoterapija bi morala vključevati antraciklin.

#### Nedrobnocelični pljučni rak

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

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

#### Rak prostate

Zdravilo Taxespiraje v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim hormonsko neodzivnim rakom prostate.

#### Adenokarcinom želodca

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

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

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

#### Priporočeno odmerjanje:

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

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

Docetaksel apliciramo v enourni infuziji vsake tri tedne.

#### Rak dojke

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

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

Za kombinacijo s trastuzumabom je priporočeni odmerek docetaksela  $100 \text{ mg/m}^2$  vsake 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 docetaksela 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 Prilagajanje odmerjanja med zdravljenjem).

#### Rak glave in vratu

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

- ☐ Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)  
Za indukcijsko zdravljenje inoperabilnega lokalno napredovalega skvamoznoceličnega karcinoma glave in vratu (SCCHN – squamous cell carcinoma of the head and neck), je priporočeni odmerek docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$  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 po 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  $1000 \text{ mg/m}^2$ /dan od 1. do 4. dneva. Ta terapevtska shema se uporablja vsake 3 tedne po 3 cikle. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti še kemoradioterapijo.

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

Prilagajanje odmerka med zdravljenjem:

#### Splošno

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

Pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z docetakselom doživeli febrilno nevtropenijo, zmanjšanje števila nevtrofilcev na  $< 500 \text{ celic/mm}^3$  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. Bolnicam, 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 in 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 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 mg/m<sup>2</sup>. Bolniki ne smejo znova dobiti ciklov docetaksela, dokler se število nevtrofilcev ne poveča na > 1.500 celic/mm<sup>3</sup> in število trombocitov na > 100.000 celic/mm<sup>3</sup>. Če ti toksični učinki trajajo, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.4).

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

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

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

V ključnih SCCHN študijah 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. dnevem) 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 Taxespiraza zdravljenje nazofaringealnega karcinoma pri otrocih od 1 meseca do manj kot 18 let starosti nista ugotovljeni.

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

##### Starejši bolniki

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

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

### 4.3 Kontraindikacije

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

Bolniki z izhodiščnim številom nevtrofilcev  $< 1.500 \text{ celic/mm}^3$ .

Bolniki s hudo okvaro jeter, ker o uporabi pri njih ni podatkov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

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

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

#### Hematologija

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

#### Preobčutljivostne reakcije

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

#### Kožne reakcije

Na udih (dlane in podplati) so opažali lokalni kožni eritem z edemi in poznejšo deskvamacijo. Opisani so hudi simptomi, npr. izpuščaji s poznejšo deskvamacijo, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje z

docetakselom prekiniti ali opustiti (glejte poglavje 4.2).

### Zastajanje tekočine

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

### 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 sepso 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.

### 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).

## 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, pireksija, 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).

### Levkemija

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

### Bolnice s 4+ bezgavkami

Za preživetje brez bolezní (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.% etanola (alkohola), kar pomeni do 0,395 g (0,5 ml) na ml.

20 mg/ 1 ml:

To ustreza 10 ml piva ali 4 ml vina na 1 ml vialo.

80 mg/ 4 ml:

To ustreza 40 ml piva ali 17 ml vina na 4 ml vialo.

120 mg/ 6 ml:

To ustreza 60 ml piva ali 425 ml vina na 6 ml vialo.

Škodljivo je za tiste, 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 spremeni učinke drugih zdravil.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko zmanjša bolnikovo sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

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

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko presnovo docetaksela spremeni sočasna uporaba zdravil, ki inducirajo ali inhibirajo citokrom P450-3A ali se z njim presnavljajo (in ga tako lahko kompetitivno inhibirajo), kot so ciklosporin, 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 ali 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, propafenom, 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 karboplantina 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.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnih značilnosti za vse indikacije

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

- 1.312 bolnikov, ki so v monoterapiji prejeli 100 mg/m<sup>2</sup> docetaksela, 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 bolnicah, ki so prejemale docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom.
- 255 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom.
- 332 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni učinki).
- 1.276 bolnikov (744 pri TAX 316 in 532 GEICAM 9805), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni učinki).
- 300 bolnikov z adenokarcinomom želodca (221 bolnikov v III. fazi študije in 79 bolnikov v II. fazi študije), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).
- 174 in 251 bolnikov z rakom glave in vratu, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).

Neželeni učinki so bili opisani po merilih NCI Common Toxicity Criteria (3. stopnja = S3, 3.–4. stopnja = S3/4, 4. stopnja = S4) in z izrazi COSTART in MedDRA. Opredelitev 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 fazi III klinične študije 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. Najpogostejše 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 ektravazacijo 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 Taxespira 100 mg/m<sup>2</sup> pri raku dojke

| Organski sistemi po MedDRA        | Zelo pogosti neželeni učinki                                                   | Pogosti neželeni učinki                          | Občasni neželeni učinki |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni | okužbe (S3/4: 5,7 %; vključno s sepsom 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 %),<br>anemija (S3/4: 8,9 %),<br>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 %),<br>periferna motorična nevropatija (S3/4: 4 %),<br>disgevizija (huda 0,07 %) |                                                                                                                                                        |                                  |
| Srčne bolezni                                           |                                                                                                                            | aritmija (S3/4: 0,7 %)                                                                                                                                 | srčno popuščanje                 |
| Žilne bolezni                                           |                                                                                                                            | hipotenzija,<br>hipertenzija,<br>krvavitev                                                                                                             |                                  |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | dispneja (huda 2,7 %)                                                                                                      |                                                                                                                                                        |                                  |
| Bolezni prebavil                                        | stomatitis (S3/4: 5,3 %),<br>driska (S3/4: 4 %),<br>navzea (S3/4: 4 %),<br>bruhanje (S3/4: 3 %)                            | zaprtje (hudo 0,2 %),<br>bolečine v trebuhu (hude 1 %),<br>gastrointestinalna krvavitev (huda 0,3 %)                                                   | vnetje požiralnika (hudo: 0,4 %) |
| Bolezni kože in podkožja                                | alopecija,<br>kožna reakcija (S3/4: 5,9 %),<br>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 %),<br>astenija (huda: 11,2 %),<br>bolečine                                                 | reakcija na mestu infundiranja, nekardialne bolečine v prsih (hude: 0,4 %)                                                                             |                                  |
| Preiskave                                               |                                                                                                                            | zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (< 5 %),<br>zvečanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 4 %),<br>zvečanje AST S3/4 (< 3 %),<br>zvečanje ALT S3/4 (< 2 %) |                                  |

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

#### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

Redki: krvavitve povezane s trombocitopenijo stopnje 3/4.

#### *Bolezni živčevja*

Podatki o reverzibilnosti so na voljo za 35,3 % bolnikov, pri katerih so se po zdravljenju z docetakselom kot 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.

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

| Organski sistemi po MedDRA                            | Zelo pogosti neželeni učinki<br>≥ 10 % bolnikov                                                    | Pogosti neželeni učinki<br>≥ 1 do < 10 % bolnikov |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                     | okužbe (S3/4: 5 %)                                                                                 |                                                   |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                  | nevtropenija (S4: 54,2 %),<br>anemija (S3/4: 10,8 %),<br>trombocitopenija (S4: 1,7 %)              | febrilna nevtropenija                             |
| Bolezni imunskega sistema                             |                                                                                                    | preobčutljivost (nobene hude)                     |
| Presnovne in prehranske motnje                        | anoreksija                                                                                         |                                                   |
| Bolezni živčevja                                      | periferna senzorična nevropatija<br>(S3/4: 0,8 %)                                                  | periferna motorična nevropatija<br>(S3/4: 2,5 %)  |
| Srčne bolezni                                         |                                                                                                    | aritmija (nobene hude)                            |
| Žilne bolezni                                         |                                                                                                    | hipotenzija                                       |
| Bolezni prebavil                                      | navzea (S3/4: 6,3 %),<br>stomatitis (S3/4: 1,7 %), bruhanje<br>(S3/4: 0,8 %), driska (S3/4: 1,7 %) | zaprtje                                           |
| Bolezni kože in podkožja                              | alopecija,<br>kožna reakcija (S3/4: 0,8 %)                                                         | spremenbe nohtov (hude:<br>0,8 %)                 |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva |                                                                                                    | mialgija                                          |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | astenija (huda: 12,4 %), zastajanje<br>tekočine (hudo:<br>0,8 %),<br>bolečine                      |                                                   |
| Preiskave                                             |                                                                                                    | zvečanje bilirubina v krvi S3/4<br>(< 2 %)        |

Tabelarični prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Taxespira 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 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 Taxespira 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 %)                                               |                         |                         |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | nevtropenija (S4: 51,5 %), anemija (S3/4: 6,9 %), trombocitopenija | febrilna nevtropenija   |                         |
| Bolezni imunskega sistema            | Preobčutljivost (S3/4: 2,5 %),                                     |                         |                         |
| Presnovne in prehranske motnje       | anoreksija                                                         |                         |                         |

|                                                       |                                                                                                     |                                                                       |                                                                              |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni živčevja                                      | periferna senzorična nevropatija (S3: 3,7 %),<br>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 %),<br>bruhanje (S3/4: 7,6 %),<br>driska (S3/4: 6,4 %),<br>stomatitis (S3/4: 2 %) | zaprtje                                                               |                                                                              |
| Bolezni kože in podkožja                              | alopecija, spremembe nohtov<br>(hudo: 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 %),<br>zastajanje tekočine (hudo: 0,7 %),<br>pireksija (S3/4: 1,2 %)            | reakcija na mestu infundiranja, bolečine                              |                                                                              |
| Preiskave                                             |                                                                                                     | zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (2,1 %),<br>zvečanje ALT S3/4 (1,3 %) | zvečanje AST S3/4 (0,5 %),<br>zvečanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (0,3 %) |

Tabelarični prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Taxespira 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 %),<br>febrilna nevtropenija (vključuje nevtropenijo, povezano z zvišano telesno temperaturo in uporabo antibiotika) ali nevtropenična sepsa |                         |
| Presnovne in prehranske motnje                          | anoreksija                                                                                                                                                          |                         |
| Psihiatrične motnje                                     | insomnia                                                                                                                                                            |                         |
| Bolezni živčevja                                        | parestezije, glavobol, disgevzija, 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 Taxespira 100 mg/m<sup>2</sup> pri raku dojke v kombinaciji s trastuzumabom

#### *Srčne bolezni*

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

#### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

Zelo pogosti: Hematoloških toksičnih učinkov je bilo več pri bolnikih, ki so dobivali trastuzumab in docetaksel kot pri tistih, ki so dobivali samo docetaksel (32 % nevtropenije stopnje 3/4 v primerjavi z 22 % po merilih NCI-CTC). 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 sepe (23 % v primerjavi s 17 % pri bolnikih, ki so dobivali samo docetaksel).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Taxespira 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 %)<br>alopecija (S3/4: 6 %), spremembe nohtov (S3/4: 2 %)                    | dermatitis,<br>eritematozen izpuščaj (S3/4: < 1 %), obarvanje nohtov, oniholiza (S3/4: 1 %) |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | mialgija (S3/4: 2 %), artralgijska (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 Taxespira 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                                           |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 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 %), disgeuzija (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   |                                                                                                         | artralgijska (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 Taxespira 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 %), nevrotoksičnost (S3/4: 0 %), somnolenca (S3/4: 0 %) |
| Očesne bolezni                                          | konjunktivitis (S3/4: < 0,1 %)                                                                                      | Močnejše solzenje (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 %), artralgijska (S3/4: 0,2 %)                                                                  |                                                                            |                                                                          |
| Motnje reprodukcije in dojk                             | amenoreja (S3/4: NA)                                                                                                |                                                                            |                                                                          |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | astenija (S3/4: 10,0 %), pireksija (S3/4: NA), periferni edemi (S3/4: 0,2 %)                                        |                                                                            |                                                                          |
| Preiskave                                               |                                                                                                                     | zvečanje telesne mase (S3/4: 0 %)<br>zmanjšanje telesne mase (S3/4: 0,2 %) |                                                                          |

Opis izbranih neželenih učinkov adjuvantnega zdravljenja z zdravilom Taxespira 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*

Še prisotno periferno senzorično nevropatijo so pri spremljanju zabeležili pri 10 od 84 bolnicah, ki so imele periferno senzorično nevropatijo ob koncu kemoterapije, v študiji pri bolnicah z rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami (TAX316).

### *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. Ena bolnica v kraku TAC je umrla zaradi dilatativne kardiomiopatije.

### *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, in pri 645 od 736 bolnic, ki so prejemale FAC. Na koncu obdobja spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 96 mesecev) 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 je alopecija trajala v obdobje spremljanja (mediano obdobje spremljanja 10 let in 5 mesecev); njeno nadaljnjo prisotnost so 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.

### *Motnje reprodukcije in bolezni dojk*

Še prisotno amenorejo so med spremljanjem, v študiji TAX316, zabeležili pri 121 od 202 bolnicah, ki so imele amenorejo ob koncu kemoterapije.

V študiji GEICAM 9805 je amenoreja trajala v obdobje spremljanja (mediano obdobje spremljanja 10 let in 5 mesecev); njeno nadaljnjo prisotnost so zabeležili pri 18 bolnicah (3,4 %) v kraku TAC in pri 5 bolnicah (1,0 %) v kraku FAC.

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

V študiji TAX316 so še trajajoče periferne edeme zabeležili pri 19 od 119 bolnic s perifernimi edemi v kraku s TAC in pri 4 od 23 bolnic s perifernimi edemi v kraku FAC.

V študiji GEICAM 9805 so nadaljnjo prisotnost limfedema na koncu kemoterapije opazili pri 4 od 5 bolnic v kraku TAC in pri 1 od 2 bolnic v kraku FAC; limfedem med obdobjem spremljanja ni izginil (mediano obdobje spremljanja 10 let in 5 mesecev). V študiji GEICAM 9805 je astenija trajala v obdobje spremljanja (mediano obdobje spremljanja 10 let in 5 mesecev); njeno nadaljnjo prisotnost so zabeležili pri 12 bolnicah (2,3 %) v kraku TAC in pri 4 bolnicah (0,8 %) v kraku FAC.

### *Akutna levkemija / mielodisplastični sindrom*

Po 10 letih spremljanja v študiji TAX316 so akutno levkemijo zabeležili pri 4 od 744 bolnic, ki so prejemale TAC, in pri 1 od 736 bolnic, ki so prejemale FAC. Mielodisplastični sindrom so zabeležili pri 2 od 744 bolnic, ki so prejemale TAC, in pri 1 od 736 bolnic, ki so prejemale FAC.

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<br/>G-CSF (n = 111)<br/>n (%)</b> | <b>S primarno profilakso z<br/>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 Taxespira 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri adenokarcinomu želodca

| <b>Organski sistemi po MedDRA</b>               | <b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>                                                                        | <b>Pogosti neželeni učinki</b>                                                                             |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni               | nevtropenična okužba, okužba (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 %), pireksija (S3/4: 2,3 %), zastajanje tekočine (hudo/smrtno nevarno: 1 %)          |                                                                                                            |

Opis izbranih neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Taxespira 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri adenokarcinomu 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 Taxespira 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri raku glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)

| Organski sistemi po MedDRA                                  | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                  | Pogosti neželeni učinki                                                                                                       | Občasni neželeni učinki |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                           | okužba (S3/4: 6,3 %), nevtropenična okužba                                                    |                                                                                                                               |                         |
| Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi) |                                                                                               | bolečina zaradi raka (S3/4: 0,6 %)                                                                                            |                         |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                        | nevtropenija (S3/4: 76,3 %), anemija (S3/4: 9,2 %), trombocitopenija (S3/4: 5,2 %)            | febrilna nevtropenija                                                                                                         |                         |
| Bolezni imunskega sistema                                   |                                                                                               | preobčutljivost (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 %), 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 %),<br>pireksija (S3/4: 0,6 %),<br>retenca tekočine,<br>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 %),<br>anemija (S3/4: 12,4 %),<br>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 %),<br>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 %),<br>stomatitis (S3/4: 20,7 %),<br>bruhanje (S3/4: 8,4 %),<br>driska (S3/4: 6,8 %),<br>ezofagitis/disfagija/odinofagija (S3/4: 12,0 %),<br>zaprtje (S3/4: 0,4 %) | dispepsija (S3/4: 0,8 %),<br>bolečine v prebavilih (S3/4: 1,2 %),<br>gastrointestinalna krvavitev (S3/4: 0,4 %) |                         |
| Bolezni kože in podkožja                                                   | alopecija (S3/4: 4,0 %),<br>pruritičen izpuščaj                                                                                                                                       | suha koža,<br>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 %),<br>pireksija (S3/4: 3,6 %),<br>zastajanje tekočine (S3/4: 1,2 %),<br>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)*

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

#### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

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

#### *Bolezni imunskega sistema*

Poročali so o nekaj primerih anafilaktičnega šoka, včasih usodnega.

#### *Bolezni živčevja*

Ob uporabi docetaksela so opazali 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 tromboembolijah.

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

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

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

#### *Bolezni kože in podkožja*

Zelo redko so pri zdravljenju z docetakselom poročali o kožnem eritematoznem lupusu in o buloznih erupcijah, npr. o multifornnem 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 dolgotrajne plešavosti.

### *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.

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

### *Presnovne in prehranske motnje*

Opisani so bili primeri hiponatriemije, večinoma povezani z dehidracijo, bruhanjem in pljučnico.

### 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: Zdravila z delovanjem na novotvorbe, 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 hipereksprimiranim 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

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

Podatki multicentrične, odprte randomizirane študije podpirajo uporabo docetaksela za adjuvantno zdravljenje od 18 do 70 let starih bolnic z operabilnim rakom dojke, pozitivnimi bezgavkami in seštevkom po Karnofskem  $\square$  80%. Po stratifikaciji glede na število pozitivnih bezgavk (1–3, 4 ali več) je bilo 1.491 bolnic randomiziranih na prejetje docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$ , apliciranega 1 uro po doksorubicinu  $50 \text{ mg/m}^2$  in ciklofosfamidu  $500 \text{ mg/m}^2$  (krak TAC), ali na prejetje doksorubicina  $50 \text{ mg/m}^2$ , ki sta mu sledila fluorouracil  $500 \text{ mg/m}^2$  in ciklofosfamid  $500 \text{ mg/m}^2$  (krak FAC). 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–     | 0,2290 | 0,87               | 0,67–     | 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 Taxespiraza adjuvantno zdravljenje bolnic z operabilnim rakom dojke z negativnimi bezgavkami, primernih za prejemanje kemoterapije. 1060 bolnic je bilo naključno razporejenih na prejemanje zdravila Taxespira 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 ciklov. Zdravilo Taxespiraz 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 preseglo 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 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                                           |     |      |           |
| Pozitivno                                           | 195 | 0,7  | 0,45-1,1  |
| <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                                          |     |      |           |
| 3. stopnja                                          | 216 | 0,77 | 0,46-1,3  |
| <b>Menopavzalno stanje</b>                          |     |      |           |
| Pred menopavzo                                      | 285 | 0,64 | 0,40-1,1  |
| 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 Taxespirav monoterapiji*

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

Pri bolnicah z neuspešnim alkilirajočim zdravljenjem so docetaksel primerjali z doksorubicinom (75 mg/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 ( $12 \text{ mg/m}^2$  na 6 tednov in  $6 \text{ mg/m}^2$  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  $100 \text{ mg/m}^2$  v 1-urni infuziji bodisi na paklitaksel  $175 \text{ mg/m}^2$  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 Taxespirav kombinaciji z doksorubicinom*

Opravljen je bila ena velika randomizirana študija III. faze, ki je vključevala 429 predhodno nezdravljenih bolnic z metastatsko boleznijo; v njej so kombinacijo doksorubicina ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) in docetaksela ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) (krak AT) primerjali s kombinacijo doksorubicina ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) in ciklofosfamida ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) (krak AC). Obe kombinaciji so aplicirali 1. dan vsakega 3. tedna.

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

V tej študiji so bili v kraku AT pogostejši kot v kraku AC: huda nevtropenija (90 % v prim. z 68,6 %), febrilna nevtropenija (33,3 % v prim. z 10 %), okužbe (8 % v prim. z 2,4 %), driska (7,5 % v prim. z 1,4 %), astenija (8,5 % v prim. z 2,4 %) in bolečine (2,8 % v prim. z 0 %). Po drugi strani je bila huda anemija pogostejša v kraku AC kot v kraku AT (15,8 % v prim. z 8,5 %); pogostejši so bili tudi hudi kardiotoksični učinki: kongestivno srčno popuščanje (3,8 % v prim. z 2,8 %), absolutno zmanjšanje  $\text{LVEF} \geq 20 \%$  (13,1 % v prim. s 6,1 %), absolutno zmanjšanje  $\text{LVEF} \geq 30 \%$  (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 Taxespirav 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 prejetje docetaksela ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) s trastuzumabom ali brez njega; 60 % bolnic je prej dobilo adjuvantno kemoterapijo na osnovi antraciklinov. Kombinacija docetaksela in trastuzumaba je bila pri bolnicah učinkovita ne glede na to, ali so prej dobile adjuvantne antracikline ali ne. Glavni test za ugotavljanje HER2-pozitivnosti v tem

odločilnem preskušanju 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><br>n = 92 | Docetaksel <sup>1</sup><br>n = 94 |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------|
| delež odziva<br>(95 % IZ)                     | 61 %<br>(50–71)                                  | 34 %<br>(25–45)                   |
| mediano trajanje odziva<br>(mesece) (95 % IZ) | 11,4 (9,2–15,0)                                  | 5,1 (4,4–6,2)                     |
| mediani ČDN (mesece)<br>(95 % IZ)             | 10,6 (7,6–12,9)                                  | 5,7 (5,0–6,5)                     |
| mediano preživetje (mesece)<br>(95 % IZ)      | 30,5 <sup>2</sup><br>(26,8–no)                   | 22,1 <sup>2</sup><br>(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 Taxespirav kombinaciji s kapecitabinom*

Podatki multicentrične, randomizirane, kontrolirane kliničnega 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 tem preskušanju 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 bolezni je bil v kraku s kombinacijo docetaksel + kapecitabin boljši ( $p < 0,0001$ ). Mediana časa do napredovanja je bila 186 dni (docetaksel + kapecitabin) v prim. s 128 dnevi (samo docetaksel).

#### Nedrobnocelični pljučni rak

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

V študiji III. študije 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 Taxespirav 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 (TCis) je na 3 tedne dobivala docetaksel (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 dobivala docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni infuziji v kombinaciji s karboplatinom (AUC 6 mg/ml•min) v 30–60 minutah, tretja (VCis) pa na 4 tedne vinorelbin (V) 25 mg/m<sup>2</sup> v 6–10 minutah 1., 8., 15. in 22. dan, ki mu je 1. dan 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<br>n = 408 | VCis<br>n = 404 | statistična analiza                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| celotno preživetje<br>(primarni opazovani dogodek)<br>mediana preživetja (mesece) | 11,3            | 10,1            | razmerje tveganj: 1,122 [97,2 % IZ: 0,937, 1,342]* razlika zdravljenj: 5,4 % [95 % IZ: -1,1, 12,0] |
| 1-letno preživetje (%)                                                            | 46              | 41              | razlika zdravljenj: 6,2 % [95 % IZ: 0,2, 12,3]                                                     |
| 2-letno preživetje (%)                                                            | 21              | 14              |                                                                                                    |
| mediana časa do napredovanja<br>(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 docetaksel/karboplatin v primerjavi z referenčno terapevtsko kombinacijo VCis ni bilo mogoče dokazati niti enakovredne niti neinferorne 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  $\geq 60$ :

- Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> vsake 3 tedne, 10 ciklov.
- Docetaksel 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 mitoksantronovo kontrolno roko zdravljenja. Končna učinkovitost docetakselovih rok v primerjavi s kontrolno roko je povzeta v spodnji tabeli:

| Končna točka | docetaksel<br>vsake 3 tedne | docetaksel vsak<br>teden | mitoksantron<br>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 bilo multicentrična, odprta, randomizirana študija za oceno varnosti in učinkovitosti docetaksela pri zdravljenju bolnikov z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom na gastroezofagealnem prehodu, ki za metastatsko bolezen še niso prejeli kemoterapije. Skupaj je bilo zdravljenih 445 bolnikov z oceno zmogljivosti po Karnofskem > 70; prejeli so bodisi docetaksel (T) (75 mg/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

| končna točka                          | TCF<br>n = 221      | CF<br>n = 224 |
|---------------------------------------|---------------------|---------------|
| mediani ČDN (mesece)                  | 5,6                 | 3,7           |
| (95 % IZ) razmerje tveganja (95 % IZ) | (4,86–5,91)         | (3,45–4,47)   |
| *vrednost p                           | 1,473 (1,189–1,825) |               |
|                                       | 0,0004              |               |

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

\*nestratificirani log-rang test

Analiza podskupin po starosti, spolu in rasi dosledno kaže prednost kraka s TCF pred krakom s CF. Ponovna analiza preživetja, narejena pri medianem času spremljanja 41,6 mesecev, ni več pokazala statistično značilne razlike, čeprav je bila shema s TCF še vedno ugodnejša; pokazala pa je, da so koristi TCF v primerjavi s CF jasno opazne med 18. in 30. mesecem spremljanja.

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

#### Rak glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX323)  
Varnost in učinkovitost zdravila docetaksel za induksijsko zdravljenje bolnikov s skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenjevali v multicentrični odprti randomizirani študiji faze III (TAX323). V tej študiji so 358 bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti po WHO 0 ali 1 randomizirali v enega od dveh terapevtskih krakov. Bolniki v kraku z docetakselom so prejeli docetaksel (T) 75 mg/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 prejemali radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (PF/RT). Lokoregionalno terapijo z obsevanjem so aplicirali bodisi s konvencionalno frakcijo (1,8 Gy – 2,0 Gy enkrat na dan, 5 dni na teden v celotnem odmerku 66 do 70 Gy), ali s pospešenimi/hiperfrakcioniranimi shemami obsevalnega zdravljenja (dvakrat na dan, z minimalnim intervalom med frakcijama 6 ur, 5 dni na teden). Za pospešene sheme so priporočili celotni odmerek 70 Gy, za hiperfrakcionirne sheme pa 74 Gy. Kirurška resekcija je bila dovoljena po kemoterapiji, pred radioterapijo ali po njej. Bolniki na kraku TPF so prejemali antibiotično profilakso s ciprofloksacinom v odmerku 500 mg peroralno dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dne vsakega cikla, ali enakovredno profilakso. Primarni končni cilji v tej študiji, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), je bilo signifikantno daljše na kraku TPF kot na kraku PF,  $p = 0,0042$  (mediano PFS: 11,4 proti 8,3 meseca), celotni mediani čas spremljanja pa je bil 33,7 meseca. Tudi mediano celotno preživetje (OS) je bilo signifikantno daljše na kraku TPF kot na kraku PF (mediano OS: 18,6 proti 14,5 mesecev) z 28 % zmanjšanjem tveganja smrti,  $p = 0,0128$ . Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v spodnji tabeli:

#### Učinkovitost zdravila docetaksel za induksijsko zdravljenje bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim SCCHN (analiza z namenom zdravljenja)

| Končna točka | Docetaksel+<br>Cis+5-FU<br>n = 177 | Cis+5-FU<br>n = 181 |
|--------------|------------------------------------|---------------------|
|--------------|------------------------------------|---------------------|

|                                                                 |                     |               |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|---------------|
| Mediano preživetje brez napredovanja bolezni (meseči) (95 % IZ) | 11,4 (10,1-14,0)    | 8,3 (7,4-9,1) |
| Popravljen razmerje tveganja (95 % IZ)                          | 0,70<br>(0,55-0,89) |               |
| *p-vrednost                                                     | 0,0042              |               |

|                                                                                                  |                               |                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Mediano preživetje (meseči) (95 % IZ) Razmerje tveganja (95 % IZ)                                | 18,6<br>(15,7-24,0)           | 14,5<br>(11,6-18,7)         |
| **p-vrednost                                                                                     | 0,72<br>(0,56-0,93)<br>0,0128 |                             |
| Najboljši celotni odziv na kemoterapijo (%) (95 % IZ)                                            | 67,8<br>(60,4-74,6)           | 53,6<br>(46,0-61,0)         |
| ***p-vrednost                                                                                    | 0,006                         |                             |
| Najboljši celotni odziv na proučevano zdravljenje [kemoterapija +/- 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<br>15,7 (13,4-24,6)   | n = 106<br>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)

\*\*Log-rank test

\*\*\*Hi - kvadrat test

#### Parametri kvalitete življenja

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

#### Parametri klinične koristnosti

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

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

#### • Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX324)

Varnost in učinkovitost docetaksela za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamozoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenili v randomiziranem multicentričnem odprtem preskušanju III. faze (TAX324). V tej študiji so 501 bolnika z lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po WHO 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 cikle vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili KRT po protokolu (PF/KRT).

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

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

| Končna točka                                                                                                    | Docetaksel + Cis +5-FU<br>n = 255 | Cis + 5-FU<br>n = 246 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Mediano celotno preživetje (meseci)<br>(95 % IZ)                                                                | 70,6 (49,0–NP)                    | 30,1 (20,9–51,5)      |
| Razmerje ogroženosti: (95 % IZ)<br>*Vrednost p                                                                  | 0,70 (0,54–0,90)<br>0,0058        |                       |
| Mediano PBN (meseci) (95 % IZ)                                                                                  | 35,5 (19,3–NP)                    | 13,1 (10,6–20,2)      |
| Razmerje ogroženosti: (95 % IZ)<br>**Vrednost p                                                                 | 0,71 (0,56–0,90)<br>0,004         |                       |
| Najboljši celotni odziv (CR + PR) na kemoterapijo (%)<br>(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] (%)<br>(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 Taxespira za vse skupine pediatrične populacije za raka dojke, nedrobnoceličnega pljučnega raka, raka prostate, karcinom želodca in raka glave in vratu, ne vključujoč manj diferenciranih nazofaringealnih karcinomov tipa II oz. III (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

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

### Porazdelitev

Po aplikaciji odmerka 100 mg/m<sup>2</sup> v enourni infuziji je bila povprečna največja koncentracija v plazmi 3,7 µg/ml, ustrezna AUC pa 4,6 h·µg/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 <sup>14</sup>C-docetakselom. Docetaksel se je po oksidacijski presnovi terc-butilestrske skupine s posredovanjem citokroma P450 v sedmih dneh izločil v urin in blato. Na račun 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<sub>max</sub> in AUC), ali da bi docetaksel vplival na farmakokinetiko 5'-DFUR, pomembnega presnovka kapecitabina.

#### *Cisplatin*

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

### *Cisplatin in 5-fluorouracil*

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

### *Prednizon in deksametazon*

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

### *Prednizon*

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  
etanol (brezvodni)  
citronska kislina monohidrat

### **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:

24 mesecev

#### Po odprtju vial:

Vsaka viala je namenjena za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, je za čas in pogoje hranjenja odgovoren uporabnik.

#### Po dodajanju v infuzijsko vrečo:

Z mikrobiološkega vidika morata rekonstitucija/redčenje potekati v nadzorovanih in aseptičnih pogojih in je zdravilo treba uporabiti takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje hranjenja med uporabo odgovoren uporabnik.

Ko je zdravilo skladno s priporočili dodano v infuzijsko vrečo, je infuzijska raztopina docetaksela pri temperaturi do 25°C stabilna 6 ur. Porabiti jo je treba v 6 urah (ena ura infundiranja všteta).

Poleg tega je bilo dokazano, da je infuzijska raztopina med uporabo, če je pripravljena z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) ali s 5% raztopino glukoze v vrečah, ki ne vsebujejo PVC ali s 5% raztopino glukoze v steklenih steklenicah, kemijsko in fizikalno stabilna 48 ur pri temperaturi od 2-8 °C in do 6 ur, če je shranjena pri temperaturi do 25 °C.

Raztopina docetaksela je supernasičena in sčasoma lahko kristalizira. Če se v raztopini pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo je treba zavreči.

#### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 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

Viala iz prozornega stekla (tipa I) z zamaškom iz klorobutilne gume in aluminijasto dvižno zaporko.

20 mg/1 ml vsebuje 1 ml koncentrata.

80 mg/4 ml vsebuje 4 ml koncentrata.

120 mg/6 ml vsebuje 6 ml koncentrata.

Velikost pakiranja:

Ena škatla vsebuje 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Zdravilo Taxespiraje antineoplastično zdravilo in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med roko vanjem in pripravo raztopin zdravila Taxespirapotrebná previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic.

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

Priprava za intravensko aplikacijo

Priprava infuzijske raztopine

**NE uporabljajte drugih zdravil, ki vsebujejo docetaksel in so sestavljena iz dveh vial (koncentrata in vehikla), skupaj s tem zdravilom (Taxespira20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo 1 vialo).**

**NE uporabljajte drugih zdravil, ki vsebujejo docetaksel in so sestavljena iz dveh vial (koncentrata in vehikla), skupaj s tem zdravilom (Taxespira80 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo 1 vialo).**

**NE uporabljajte drugih zdravil, ki vsebujejo docetaksel in so sestavljena iz dveh vial (koncentrata in vehikla), skupaj s tem zdravilom (Taxespira120 mg/6 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo 1 vialo).**

**Zdravila Taxespirakoncentrat za raztopino za infundiranje predhodno NI potrebno redčiti z vehiklom in je pripravljeno za dodajanje v infuzijsko raztopino.**

Vsaka viala je za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj.

Če so viala shranjene v hladilniku, pred uporabo pustite potrebno število škatel zdravila

Taxespirakonzentrat za raztopino za infundiranje 5 minut stati na sobni temperaturi (do 25°C).

Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, utegne biti potrebna več kot ena viala zdravila Taxespirakonzentrat za raztopino za infundiranje. Aseptično izvlecite ustrezno količino zdravila Taxespirakonzentrat za raztopino za infundiranje in uporabite kalibrirane injekcijske brizge z iglo velikosti 21G.

**V vialah zdravila Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml in 120 mg/6 ml je koncentracija docetaksela 20 mg/ml.**

Potrebni volumen zdravila Taxespirakonzentrat za raztopino za infundiranje naenkrat (z enim pritiskom) vbrizgajte v 250-ml infuzijsko vrečko ali steklenico, v kateri je 5 % raztopina glukoze ali raztopina 9 mg/ml (0,9%) natrijevega klorida za infundiranje

Če je potreben odmerek večji od 190 mg docetaksela, uporabite več infuzijskega vehikla, tako da končna koncentracija v raztopini za infundiranje ne preseže koncentracije docetaksela 0,74 mg/ml.

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

Raztopino v infuzijski vrečki je treba uporabiti v 6 urah, če je hranjena pri temperaturi do 25°C, ena ura infundiranja zdravila bolniku je všteta v ta čas.

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

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

Hospira UK Limited  
Horizon,  
Honey Lane,  
Hurley,  
Maidenhead,  
SL6 6RJ,

Velika Britanija

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

EU/1/15/1017/001  
EU/1/15/1017/002  
EU/1/15/1017/003

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

Datum prve odobritve: 28 avgust 2015

## **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 SERIJ**
- B. POGOJI ALI 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 SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Hospira UK Limited  
Horizon,  
Honey Lane,  
Hurley,  
Maidenhead,  
SL6 6RJ,

Velika Britanija

Hospira Enterprises B.V.  
Randstad 22-11  
NL-1316 BN Almere  
Nizozemska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

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

Predpisovanje in 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)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

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

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

#### **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla

**1. IME ZDRAVILA**

Taxespira 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
docetaksel

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

En ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela (v obliki trihidrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: polisorbit 80, brezvodni etanol, citronska kislina monohidrat. Opozorila so navedena v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

**5. NAČIN IN POT(I) UPORABE**

Za intravensko uporabo.

**Pripravljeno za dodajanje raztopini za infundiranje.**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

CITOTOKSIČNO

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Exp:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

Viale za enkratno uporabo.

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

Hospira UK Limited  
Hurley,  
SL6 6RJ,

Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/15/1017/001 20 mg/1 ml vial x 1 vial

**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.

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla

**1. IME ZDRAVILA**

Taxespira 80 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
docetaksel

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

En ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela (v obliki trihidrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: polisorbat 80, brezvodni etanol, citronska kislina monohidrat. Opozorila so navedena v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

**5. NAČIN IN POT(I) UPORABE**

Za intravensko uporabo.

**Pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

Pred uporabo preberite proloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

CITOTOKSIČNO

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Exp:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

Viale za enkratno uporabo.

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

Hospira UK Limited  
Hurley,  
SL6 6RJ,

Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/15/1017/001 80 mg/4 ml vial x 1 vial

**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.

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla

**1. IME ZDRAVILA**

Taxespira 120 mg/6 ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
docetaksel

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

En ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela (v obliki trihidrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: polisorbit 80, brezvodni etanol, citronska kislina monohidrat. Opozorila so navedena v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

**5. NAČIN IN POT(I) UPORABE**

za intravensko uporabo

**Pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

CITOTOKSIČNO

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Exp:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

Viale za enkratno uporabo.

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

Hospira UK Limited  
Hurley,  
SL6 6RJ,

Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/15/1017/001 6 ml/1 ml vial x 1 vial

**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.

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

**Nalepka na viali**

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

Taxespira 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
docetaksel  
i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

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

20 mg/1 ml

(20 mg/ml)

**6. DRUGI PODATKI**

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

**Nalepka na viali**

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

Taxespira 80 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
docetaksel  
i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

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

80 mg/4 ml

(20 mg/ml)

**6. DRUGI PODATKI**

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

**Nalepka na viali**

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

Taxespira 120 mg/6 ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
docetaksel  
i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

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

120 mg/6 ml

(20 mg/ml)

**6. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

### **Navodilo za uporabo**

Taxespira 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
Taxespira 80 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
Taxespira 120 mg/6 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 z zdravnikom, bolnišničnim farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, bolnišničnim farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

**Kaj vsebuje navodilo:**

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

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

To zdravilo se imenuje Taxespira. 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 Taxespira 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 Taxespira uporablja sam ali v kombinaciji z doksorubicinom ali trastuzumabom ali kapecitabinom.
- Za zdravljenje zgodnjega raka dojke brez ali s prizadetostjo bezgavk se zdravilo Taxespira lahko aplicira v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom.
- Za zdravljenje pljučnega raka se zdravilo Taxespira lahko uporablja sam ali v kombinaciji s cisplatinom.
- Za zdravljenje raka prostate se zdravilo Taxespira lahko uporablja v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom.
- Za zdravljenje metastatskega raka želodca se zdravilo Taxespira uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.
- Za zdravljenje raka glave in vratu se zdravilo Taxespira uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.

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

**Zdravila Taxespira ne smete dobiti, če:**

- če ste alergični na (preobčutljivi za) docetaksel ali katero koli sestavino zdravila Taxespira,
- imate premajhno število belih krvnih celic,
- imate hudo bolezen jeter.

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred vsako uporabo zdravila Taxespira boste opravili preiskave krvi za ugotovitev, ali imate dovolj krvnih celic in zadostno delovanje jeter, da lahko dobite zdravilo Taxespira. Če imate spremenjeno število belih krvnih celic, se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura ali okužbe.

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 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 Taxespira 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 Taxespira, zlasti alergijskih reakcij in zastajanja tekočine (otekanje dlani, stopal, nog ali zvečanje telesne mase).

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

### **Druga zdravila in zdravilo Taxespira**

Obvestite svojega zdravnika ali bolnišničnega farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Bodisi zdravilo Taxespira 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.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Posvetujte se z zdravnikom preden vzamete katerokoli zdravilo.

Zdravila Taxespira NE smete dobiti, če ste noseči, razen če vam vaš zdravnik ne odredi drugače.

Med zdravljenjem z zdravilom Taxespira ne smete zanositi in morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito, ker zdravilo Taxespira lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku.

Če med zdravljenjem zanosite, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Med zdravljenjem z zdravilom Taxespira ne smete dojeti.

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

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

Študije o vplivu na sposobnost upravljanja vozil in strojev niso bile izvedene.

### **Zdravilo Taxespira vsebuje etanol (alkohol)**

To zdravilo vsebuje 50 vol. % etanola (alkohola), to je do 0,395 g (0,5 ml) na ml, kar ustreza 10 ml piva ali 4 ml vina na 1 ml vialo, 40 ml piva oziroma 17 ml vina na 4 ml vialo ali 60 ml piva oziroma 25 ml vina na 6 ml vialo.

Škodljivo je za tiste, 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 spremeni učinke drugih zdravil.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko zmanjša bolnikovo sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

### **3. Kako uporabljati zdravilo Taxespira**

Zdravilo Taxespira 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 Taxespira 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 Taxespira. 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**

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.

Najpogostejše poročani neželeni učinki zdravila Taxespira samega so: zmanjšanje števila rdečih ali belih krvnih celic, alopecija (izguba las), siljenje na bruhanje, bruhanje, razjede v ustih, driska in utrujenost.

Izrazitost neželenih učinkov zdravila Taxespira se lahko poveča, če dobivate zdravilo Taxespira 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):

- vročinski oblivi, 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.

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

Med posameznimi infuzijami zdravila Taxespira se lahko pojavi naslednje in pogostnost se lahko razlikuje glede na kombinacijo zdravil, ki so uporabljena:

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

- okužbe, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), belih krvnih celic (ki so pomembne za premagovanje okužbe) in trombocitov (pomembni za strjevanje krvi)
- 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)
- 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
- zvečanje ali zmanjšanje telesne mase.

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

- oralna kandidoza (sor)
- dehidracija
- omotica
- okvara sluha
- znižanje krvnega tlaka, nereden ali hiter srčni utrip
- srčno popuščanje
- ezofagitis (vnetje požiralnika)
- suha usta
- težave ali bolečine pri požiranju
- hemoragija (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
- vnetje debelega črevesa, tankega črevesa, predrtje črevesa
- krvni strdki.

**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 v krvi.

#### **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 Taxespira**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Vialo je treba uporabiti takoj po odprtju. Če raztopina ni uporabljena takoj, je za čas in pogoje hranjenja med uporabo odgovoren uporabnik.

Z mikrobiološkega vidika morata rekonstitucija/redčenje potekati v nadzorovanih in aseptičnih pogojih.

Ko je zdravilo dodano v infuzijsko vrečko, ga je treba uporabiti takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje hranjenja med uporabo odgovoren uporabnik in ne sme biti daljši kot 6 ur pri temperaturi do 25°C, pri čemer je ena ura infundiranja všteta v ta čas.

Dokazano je bilo, da je v skladu z navodili pripravljena infuzijska raztopina v infuzijskih vrečkah, ki ne vsebujejo PVC, med uporabo kemijsko in fizikalno stabilna do 48 ur pri temperaturi od 2-8 °C.

Raztopina docetaksela je supernasičena in sčasoma lahko kristalizira. Če se v raztopini pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo je treba zavreči.

Vendar je osnovna raztopina dokazano kemično in fizikalno stabilna 8 ur, če je shranjena pri temperaturi med 2°C in 8°C ali pri sobni temperaturi (do 25°C).

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 Taxespira**

Zdravilna učinkovina je docetaksel (v obliki trihidrata). En ml raztopine vsebuje 20 mg docetaksela (v obliki trihidrata).

20 mg/1 ml

1 viala z 1 ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela.

80 mg/4 ml

1 viala s 4 ml koncentrata vsebuje 80 mg docetaksela.

120 mg/6 ml

1 viala s 6 ml koncentrata vsebuje 120 mg docetaksela.

Pomožne snovi so polisorbat 80, etanol (brezvodni) in citronska kislina monohidrat.

### **Izgled zdravila in vsebina pakiranja**

Zdravilo Taxespira koncentrat za raztopino za infundiranje je blede rumena do rjavo-rumena raztopina. Na voljo je v steklenih vialah.

Viale, ki vsebujejo 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml in 120 mg/ 6 ml, so na voljo v škatlah, ki vsebujejo po eno vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Hospira UK Limited  
Horizon,  
Honey Lane,  
Hurley,  
Maidenhead,  
SL6 6RJ,  
Velika Britanija

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

#### **AT / DE**

Hospira Deutschland GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 43 77 77 0

#### **BE / LX / NL**

Hospira Benelux BVBA  
Tél/Tel: + 32 3 231 90 09

#### **BG / CZ / EE / EL / HR / HU / IE / LT / LV /**

#### **MT / PL / RO / SI / SK / UK**

Hospira UK Limited  
Tel: + 44 (0) 1926 820820

#### **CY**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Tel: 24656165

#### **DK / FI / IS / NO / SE**

Hospira Nordic AB  
Tel: + 46 (0) 8 672 85 00

#### **ES**

Hospira Productos Farmacéuticos y Hospitalarios S.L.  
Tel: + 34 914847100

#### **FR**

Hospira France  
Tél: + 33 (0) 1 40 83 82 00

#### **IT**

Hospira Italia Srl  
Tel: + 39 0812405912

#### **PT**

Hospira Portugal Lda  
Tel: + 351 214857434

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne mesec LLLL

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

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

## **NAVODILA ZA UPORABO ZDRAVILA TAXESPIRA KONCENTRAT ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE**

*Pomembno je, da pred pripravo zdravila Taxespira v celoti preberete ta navodila.*

### Priporočila za varno ravnanje z zdravilom

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

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

### Priprava za intravensko aplikacijo

#### Priprava infuzijske raztopine

**NE uporabljajte drugih zdravil, ki vsebujejo docetaksel in so sestavljena iz dveh vial (koncentrata in vehikla), skupaj s tem zdravilom (Taxespira 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo 1 vialo).**

**NE uporabljajte drugih zdravil, ki vsebujejo docetaksel in so sestavljena iz dveh vial (koncentrata in vehikla), skupaj s tem zdravilom (Taxespira 80 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo 1 vialo).**

**NE uporabljajte drugih zdravil, ki vsebujejo docetaksel in so sestavljena iz dveh vial (koncentrata in vehikla), skupaj s tem zdravilom (Taxespira 120 mg/6 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo 1 vialo).**

**Zdravila Taxespirakonzentrat za raztopino za infundiranje predhodno NI potrebno redčiti z vehiklom in je pripravljeno za dodajanje v infuzijsko raztopino.**

- Vsaka viala je za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas in pogoje hranjenja med uporabo odgovoren uporabnik. Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, utegne biti potrebna več kot ena viala zdravila Taxespirakonzentrat za raztopino za infundiranje. Na primer, za odmerek 140 mg docetaksela bi bilo potrebnih 7 ml zdravila Taxespira 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje.
- Aseptično izlecite ustrezno količino zdravila Taxespirakonzentrat za raztopino za infundiranje s kalibrirano injekcijsko brizgo z iglo velikosti 21G.

**V vialah zdravila Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml in 120 mg/6 ml koncentracija docetaksela znaša 20 mg/ml.**

- Potrebni odmerek (v mg) naenkrat (z enim pritiskom) vbrizgajte v 250-ml infuzijsko vrečko, katere material ne vsebuje PVC, in ki vsebuje bodisi 5% raztopino glukoze bodisi raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali v ali steklenico, v kateri je 5 % raztopina glukoze za infundiranje. Če je potreben odmerek večji od 190 mg docetaksela, uporabite več infuzijskega vehikla, tako da končna koncentracija v raztopini za infundiranje ne preseže koncentracije docetaksela 0,74 mg/ml.
- Infuzijsko vrečko ali steklenico ročno premešajte z nagibanjem sem in tja.
- Z mikrobiološkega vidika morata rekonstitucija/redčenje potekati v nadzorovanih in aseptičnih pogojih in je zdravilo treba uporabiti takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje hranjenja med uporabo odgovoren uporabnik.  
Ko je zdravilo skladno s priporočili dodano v infuzijsko vrečko, je infuzijska raztopina docetaksela pri temperaturi do 25°C stabilna 6 ur. Porabiti jo je treba v 6 urah (ena ura infundiranja všteta). Poleg tega je bilo dokazano, da je skladno s priporočili pripravljena infuzijska raztopina v vrečkah, ki ne vsebujejo PVC, ali v steklenicah med uporabo kemijsko in fizikalno stabilna 48 ur pri

temperaturi od 2-8 °C in do 6 ur, če je shranjena pri temperaturi do 25 °C.

- Raztopina docetaksela je supernasičena in sčasoma lahko kristalizira. Če se v raztopini pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo je treba zavreči.
- Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi raztopino docetaksela za infundiranje pred uporabo pregledati; če vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.

#### Odstranjevanje

Vse materiale, uporabljene pri razredčevanju in aplikaciji, je treba odstraniti skladno s standardnimi postopki. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet